

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



# **INVESTIGAÇÃO DA SÍNTESE DE AGENTES ANTIDIABÉTICOS DERIVADOS DE C-GLICOSILFLAVONÓIDES**

**Ana Rita Xavier de Jesus**

**MESTRADO EM QUÍMICA**

**QUÍMICA, SAÚDE E NUTRIÇÃO**

2010









UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



# **INVESTIGAÇÃO DA SÍNTESE DE AGENTES ANTIDIABÉTICOS DERIVADOS DE C-GLICOSILFLAVONÓIDES**

**Ana Rita Xavier de Jesus**

MESTRADO EM QUÍMICA

QUÍMICA, SAÚDE E NUTRIÇÃO

Dissertação orientada pela Prof. Doutora Amélia Pilar Rauter

2010



## Agradecimentos

Em primeiro lugar, como não poderia deixar de ser, gostaria de agradecer aos meus pais que desde sempre me facultaram a oportunidade de concretizar um sonho e me apoiaram em todos os momentos, quer nos bons quer nos menos bons. O apoio prestado pelo meu irmão, pela minha cunhada e pela Dani, foi também bastante importante durante o tempo em que realizei este trabalho.

Não posso esquecer, no entanto, a importância que tiveram alguns professores no meu percurso escolar. De entre todos gostaria de salientar a Professora Amélia Pilar Rauter que desde o início apostou em mim e no meu trabalho, dando-me a oportunidade de trabalhar na área que mais gosto e na qual me sinto realizada. Gostaria também de agradecer ao Prof. Carlos Borges pelas análises de Espectrometria de Massa que foram necessárias para a confirmação da estrutura de alguns dos compostos obtidos durante a realização deste trabalho.

É, ainda, de referir a importância de alguns colegas pelo apoio, ajuda e disponibilidade que sempre demonstraram. Sem dúvida que os meus colegas do Laboratório dos Glúcidos, especialmente o Nuno Manuel, o João e a Susana contribuíram, através da sua experiência e conhecimentos, para a resolução de alguns dos problemas que surgiram no meu trabalho experimental.

Outros colegas do laboratório foram igualmente importantes durante a realização deste trabalho, não pela ajuda na parte prática mas pelo apoio e paciência que tiveram comigo, sobretudo nos últimos meses. São eles a Patrícia (a minha afilhada), a Catarina e a Teresa, que me acompanharam no laboratório durante o mês de Agosto. O espírito de companheirismo, entreajuda e amizade que se criou jamais esquecerei. À Alicinha do meu coração (como eu carinhosamente a trato) gostaria também de agradecer, pela ajuda prestada na organização do laboratório, que nem sempre foi fácil, e também pelo carinho que sempre demonstrou. Contudo, todos os restantes colegas se tornaram importantes no meu percurso no Laboratório dos Glúcidos.

Obrigado a todos os colegas, professores e amigos pelos magníficos CEP's das sextas-feiras. Sabe sempre bem relaxar um pouco ao fim de uma semana de trabalho.

Gostaria também de agradecer à Tânia pelos cafezinhos da manhã e também pelo apoio que ela me deu durante o tempo que realizei este trabalho.

A vida separou-me ao longo do tempo de algumas pessoas que têm um significado especial para mim e que estão e estarão sempre no meu pensamento, são elas a Celina, a Carla, a Luísa e a Andreia, colegas da EPED onde dei os meus primeiros passos na Química. Mesmo à distância sempre me apoiaram, me deram força para continuar os estudos na Química e fazer uma das coisas que mais me dá prazer na vida, estudar! A todas elas, um obrigado muito especial.

Por fim, gostaria de agradecer a uma das pessoas que mais me tem apoiado nestes últimos dois anos e meio, o meu namorado. Obrigado pelo apoio e paciência que sempre teve comigo, pelo amor, amizade e carinho demonstrado. OBRIGADO por tudo.

Ana Rita Jesus

*“I am among those who think that science has great beauty. A scientist in his laboratory is not only a technician: he is also a child placed before natural phenomena which impress him like a fairy tale.”*

Marie Curie

## Resumo

Este trabalho teve como objectivo a síntese do composto 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína (8- $\beta$ -C-glucosil-4',5,7-tri-hidroxi-isoflavona), o componente maioritário da planta medicinal *Genista tenera*, endémica da Ilha da Madeira. O extracto desta planta possui propriedades antidiabéticas, o que justifica o seu uso tradicional no tratamento da diabetes. Os componentes comercializados da planta foram investigados e nenhum deles, por si só, pode ser considerado responsável pela actividade exibida pela planta. Neste contexto tornou-se imperativa a síntese de 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína.

Um dos passos fulcrais da síntese da molécula-alvo consistiu na C-glucosilação de um precursor fenólico através de um rearranjo de tipo Fries, utilizando um activador e um dador de glucosilo adequados. Foram investigados os activadores  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$ , TMSOTf e  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  para os quais se escolheram os dadores de glucosilo mais apropriados, nomeadamente fluoreto de glucosilo para os três primeiros e acetato de glucosilo para o último. Analisando os resultados obtidos, verificou-se que o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  revelou ser o melhor activador, conduzindo a reacções mais limpas e com rendimentos moderados.

A síntese do dador de glucosilo envolveu a perbenzilação de  $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo, a desmetilação anomérica e consequente acetilação ou fluoração.

O aceitador de glucosilo 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona foi sintetizado a partir de 2,4,6-tri-hidroxiacetofenona e foram investigadas duas vias sintéticas. A primeira consistiu na protecção selectiva de dois grupos hidroxilo com grupos etoximetilo (EOM), posterior benzilação, hidrólise dos grupos EOM e benzilação regioselectiva do grupo OH-4. A segunda via baseou-se na benzilação directa de OH-2 e OH-4, usando 2 equivalentes de  $\text{BnBr}/\text{K}_2\text{CO}_3$ .

O passo seguinte consistiu na reacção do composto C-glucosilado com *p*-benziloxibenzaldeído (condensação aldólica) na presença de KOH e posterior acetilação dando origem à cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada característica das chalconas.

O penúltimo passo envolveu um rearranjo oxidativo no qual o grupo benziloxifenilo migra do carbono olefínico 3 para o carbono 2 de forma a tornar possível a formação de

uma isoflavona após o fecho do anel. Foram testados três métodos para o efeito utilizando TTN, DIB/TsOH ou HTIB.

Por fim, uma hidrogenação catalítica utilizando Pd 10 % permitiu a remoção de todos os grupos benzilo obtendo-se o composto desejado, a 8- $\beta$ -*C*-glucosilgenisteína.

**Palavras-chave:** *C*-glicosilflavonóides, isoflavonas, agentes antidiabéticos, rearranjo de tipo Fries, *C*-glicosilação

## Abstract

This work aims at the synthesis of 8- $\beta$ -C-glucosylgenistein (8- $\beta$ -C-glucosyl-4',5,7-trihydroxyisoflavone), the major component of *Genista tenera*, a plant endemic to Madeira Island. The plant extract revealed antidiabetic properties confirming the plant traditional use as an antidiabetic agent. The commercially available plant flavonoids were investigated but none of them exhibited the antidiabetic properties of the extract. Hence, synthesis of 8- $\beta$ -C-glucosylgenistein became compulsory.

One of the most important steps for the synthesis of the target molecule consisted on the C-glycosylation of a phenolic precursor by a Fries-type rearrangement using a suitable activator and a glucosyl donor. The activators  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$ , TMSOTf and  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  were investigated, for which the appropriate glucosyl donors were used, namely glucosyl fluoride for the first three and glucosyl acetate for the last one.  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  proved to be the best activator for C-glycosylation leading to a cleaner procedure which gives the end product in moderate yields.

The glucosyl donor synthesis involved perbenzylation of methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside, anomeric demethylation followed by acetylation or fluorination.

The glucosyl acceptor 2,4-dibenzyloxy-6-hydroxyacetophenone was synthesized starting from 2,4,6-trihydroxyacetophenone and two synthetic pathways were investigated. The first one consisted on a selective protection of two hydroxyl groups with EOM ether groups, followed by benzylation of the remaining hydroxyl group, hydrolysis of the EOM groups and regioselective benzylation of OH-4. In the second pathway a direct benzylation of OH-2 and OH-4 with the system  $\text{BnBr}/\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 equivalents) succeeded to give the desired compound in good yield.

The next step consisted on reaction of the C-glucosylated product with *p*-benzyloxybenzaldehyde (aldol condensation) in the presence of KOH, followed by acetylation to give the  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone characteristic of chalcones.

One of the last steps implicates an oxidative rearrangement in which a benzyloxyphenyl group migrates from the olefinic carbon 3 to carbon 2 allowing the formation of an

isoflavone after a ring-closure reaction. For the purpose three methods were investigated using TTN, DIB/TsOH or HTIB.

Finally, catalytic hydrogenation with Pd/C removed all benzyl groups to give the target molecule 8- $\beta$ -*C*-glucosylgenistein.

**Keywords:** *C*-glycosylflavonoids, isoflavones, antidiabetic agents, Fries-type rearrangement, *C*-glycosylation



# Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Lista de abreviaturas e siglas	xix

<b>Capítulo 1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1	Flavonóides	3
1.2	<i>Genista tenera</i>	5
1.2.1	Metabolitos secundários	6
1.2.1.1	Genisteína	8
1.3	C-glicosilflavonóides	8
1.3.1	Estratégia de síntese para o composto 8-β-C-glucosilgenisteína	9
1.3.1.1	Rearranjo de tipo Fries	10
1.3.1.1.1	Mecanismo reaccional	10
1.3.1.1.2	Controlo da razão O-glicósido/C-glicosilfenol	11
1.3.1.1.3	Dadores de glicosilo	12
1.3.1.1.4	Activadores na C-glicosilação de fenóis/polifenóis	14
1.3.1.1.4.1	Eterato de trifluoreto de boro (BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O)	14
1.3.1.1.4.2	Tetracloroeto de estanho (SnCl <sub>4</sub> )	14
1.3.1.1.4.3	Dicloreto de bis(ciclopentadienilo) de zircónio / perclorato de prata (Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> /AgClO <sub>4</sub> )	15
1.3.1.1.4.4	Trifluorometanossulfonato de trimetilsililo (TMSOTf)	16
1.3.1.1.4.5	Trifluorometanossulfonato de escândio (III) [Sc(OTf) <sub>3</sub> ]	19
1.3.1.1.4.6	Líquidos iónicos contendo um ácido prótico	20
1.3.1.1.4.7	Catálise heterogénea: Montmorillonite K-10	22
1.3.1.2	Condensação aldólica	23
1.3.1.3	Rearranjo oxidativo	24

1.3.1.3.1	Rearranjo oxidativo com TTN	25
1.3.1.3.2	Rearranjo oxidativo com HTIB	26

<b>Capítulo 2</b>	<b>DISCUSSÃO DE RESULTADOS</b>	27
-------------------	--------------------------------	----

2.1	Síntese do dador de glucosilo	31
2.1.1	Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo ( <b>78</b> )	32
2.1.2	Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose ( <b>79</b> )	34
2.1.2.1	Desmetilação com H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> e AcOH	35
2.1.2.2	Desmetilação com HCl e AcOH	35
2.1.3	Síntese de fluoreto de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosilo ( <b>35</b> )	37
2.1.3.1	Reacção com Selectfluor®	38
2.1.3.2	Reacção com HF-py	38
2.1.3.3	Reacção com DAST	38
2.1.4	Síntese de 1- <i>O</i> -acetil-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose ( <b>71</b> )	41
2.2	Síntese do aceitador de glucosilo	44
2.2.1	Síntese de 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona ( <b>82</b> )	44
2.2.2	Síntese de 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona ( <b>83</b> )	46
2.2.3	Síntese de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona ( <b>84</b> )	47
2.2.4	Síntese de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona ( <b>73</b> )	48
2.3	<i>C</i> -Glucosilação	49
	Síntese de 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona ( <b>74</b> )	
2.3.1	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O como activador	50
2.3.2	TMSOTf como activador	50
2.3.3	Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> /AgClO <sub>4</sub> como activador	54
2.3.4	Sc(OTf) <sub>3</sub> como activador	54
2.4	Condensação aldólica	58
	Síntese dos compostos 1-[3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>76</b> ) e 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-	

	dibenziloxi]fenil-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>86</b> )	
2.5	Rearranjo oxidativo	63
	Síntese do composto 8- <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona ( <b>77</b> )	
2.5.1	Rearranjo oxidativo com HTIB	63
2.5.2	Rearranjo oxidativo com TTN	64
2.6	Hidrogenação catalítica	69
	Síntese de 8- $\beta$ - <i>C</i> -glucosilgenisteína ( <b>18</b> )	

<b>Capítulo 3</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	70
3.1	Materiais e métodos	75
3.2	Síntese do dador de glucosilo	76
3.2.1	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo ( <b>78</b> )	76
3.2.2	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose ( <b>79</b> )	77
3.2.2.1	Desmetilação com H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> e AcOH	77
3.2.2.2	Desmetilação com HCl e AcOH	77
3.2.3	Fluoreto de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosilo ( <b>35</b> )	78
3.2.4	1- <i>O</i> -Acetil-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose ( <b>71</b> )	78
3.3	Síntese do aceitador de glucosilo	79
3.3.1	4,6-Bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona ( <b>82</b> )	79
3.3.2	2-Benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona ( <b>83</b> )	80
3.3.3	2-Benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona ( <b>84</b> )	80
3.3.4	2,4-Dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona ( <b>73</b> )	81
3.3.4.1	A partir do composto <b>84</b>	81
3.3.4.2	A partir do composto <b>72</b>	81
3.4	<i>C</i> -Glucosilação	82
	Síntese de 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona ( <b>74</b> )	
3.4.1	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O como activador	82
3.4.1.1	Procedimento 1	82

3.4.1.2	Procedimento 2	82
3.4.2	TMSOTf como ativador	83
3.4.3	Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> /AgClO <sub>4</sub> como ativador	83
3.4.4	Sc(OTf) <sub>3</sub> como ativador	83
3.5	Condensação aldólica	84
	Síntese dos compostos 1-[3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>76</b> ) e 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>86</b> )	
3.5.1	Método com NaOMe-MeOH	84
3.5.2	Método com KOH	85
3.6	Rearranjo oxidativo	86
	Síntese do composto 8- <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-β-D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona ( <b>77</b> )	
3.6.1	Rearranjo oxidativo com HTIB	86
3.6.2	Rearranjo oxidativo com HTIB <i>in situ</i>	86
3.6.2.1	Síntese de HTIB	86
3.6.3	Rearranjo oxidativo com TTN	87
3.7	Síntese de 8-β- <i>C</i> -glucosilgenisteína ( <b>18</b> )	88

<b>Capítulo 4</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	89
-------------------	------------------	----

<b>Capítulo 5</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	93
-------------------	---------------------	----

<b>Capítulo 6</b>	<b>ANEXOS</b>	I-XLI
-------------------	---------------	-------

## Índice de figuras

Capítulo 1	INTRODUÇÃO	
Figura 1.1	Núcleo do tipo 2-fenilbenzopirano característico da maioria dos flavonóides e respectiva numeração	3
Figura 1.2	Estruturas-tipo de flavonóides	5
Figura 1.3	Genista tenera i) arbusto; ii) flor	5
Figura 1.4	Estrutura dos flavonóides identificados no extracto de Et <sub>2</sub> O de G. tenera	6
Figura 1.5	Estrutura dos compostos identificados no extracto de EtOAc de G. tenera.	7
Figura 1.6	Alvos para os quais a genisteína tem efeitos benéficos	8
Figura 1.7	Grupos rejeitados anoméricos e respectivos métodos de activação	13
Figura 1.8	Estruturas de <b>61</b> . C <sub>6</sub> mim-[BF <sub>4</sub> ] e <b>62</b> . C <sub>6</sub> mim-[NTf <sub>2</sub> ]	20
Capítulo 2	DISCUSSÃO DE RESULTADOS	
Figura 2.1	Estrutura de Selectfluor®	38
Figura 2.2	Estrutura de DAST	39
Figura 2.3	Numeração dos átomos do composto 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona	45
Figura 2.4	Numeração atribuída aos átomos do composto <b>74</b> para designar os sinais de RMN e compará-los com os dos seus precursores fenólicos	55
Figura 2.5	Estrutura proposta para os compostos 1-[3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)-3-hidroxiopropan-1-ona ( <b>85a</b> ) e 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-scetoxi-3-(4-benziloxifenil)-propan-1-ona ( <b>85b</b> )	59
Figura 2.6	Estrutura de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>86</b> )	59

Figura 2.7	Estrutura de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona ( <b>90</b> )	65
Figura 2.8	Numeração do composto <b>18</b>	69

# Índice de esquemas

Capítulo 1	INTRODUÇÃO	
Esquema 1.1	Via biossintética de flavonóides	4
Esquema 1.2	Retrossíntese proposta para o composto 8- $\beta$ - <i>C</i> -glucosilgenisteína	10
Esquema 1.3	Mecanismo proposto para a <i>C</i> -glicosilação de fenóis através do rearranjo de tipo Fries	11
Esquema 1.4	Conversão da mistura $\alpha/\beta$ formada por controlo cinético em $\beta$ -D- <i>C</i> -glicosilfenol (produto de controlo termodinâmico)	11
Esquema 1.5	Reacção de <i>C</i> -glicosilação de um flavano promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	14
Esquema 1.6	Reacção de <i>C</i> -glicosilação de 1- <i>O</i> -acetil-D-olivose com 2-naftol	15
Esquema 1.7	Síntese de bis( <i>C</i> -glicosil)fenóis promovida pelo TMSOTf	17
Esquema 1.8	<i>C</i> -glicosilação da acetofenona com glucose catalisada por $\text{Sc}(\text{OTf})_3$	20
Esquema 1.9	Mecanismo reaccional da formação da chalcona intermediária na síntese de 8- $\beta$ - <i>C</i> -glucosilgenisteína	24
Esquema 1.10	Mecanismo proposto para o rearranjo oxidativo com TTN	25
Esquema 1.11	Mecanismo proposto para o fecho do anel em meio ácido	26
Esquema 1.12	Mecanismo proposto para o rearranjo oxidativo com HTIB ou DIB/TsOH	27
Esquema 1.13	Mecanismo proposto para a formação da isoflavona em meio básico	28
Capítulo 2	DISCUSSÃO DE RESULTADOS	
Esquema 2.1	Via sintética proposta para o composto 8- $\beta$ - <i>C</i> -glucosilgenisteína	31
Esquema 2.2	Via sintética dos vários dadores de glucosilo	32
Esquema 2.3	Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo	33
Esquema 2.4	Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose	35
Esquema 2.5	Síntese de fluoreto de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosilo	37
Esquema 2.6	Síntese de 1- <i>O</i> -acetil-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose	41

Esquema 2.7	Via sintética para o aceitador de glucosilo fenólico	44
Esquema 2.8	Síntese do composto 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona	45
Esquema 2.9	Síntese do composto 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona	46
Esquema 2.10	Síntese de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona	47
Esquema 2.11	Síntese de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona a partir do composto <b>84</b>	48
Esquema 2.12	Síntese de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona a partir do composto <b>72</b>	48
Esquema 2.13	Via sintética do composto 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona	49
Esquema 2.14	Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ativador	50
Esquema 2.15	Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando TMSOTf como ativador e <b>35</b> como dador de glucosilo	53
Esquema 2.16	Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando TMSOTf como ativador e <b>79</b> como dador de glucosilo	53
Esquema 2.17	Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$ como ativador	54
Esquema 2.18	Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como ativador	55
Esquema 2.19	Síntese de 1-[3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona	58
Esquema 2.20	Síntese de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona	60
Esquema 2.21	Esquema reaccional para a síntese de 8- <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzyl- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona	63
Esquema 2.22	Síntese de HTIB	63
Esquema 2.23	Síntese de 8- $\beta$ - <i>C</i> -glucosilgenisteína	69



## Índice de tabelas

Capítulo 1	INTRODUÇÃO	
Tabela 1.1	Comparação da eficiência de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e $\text{SnCl}_4$ na C-glicosilação de fenóis	15
Tabela 1.2	Reacções de C-glicosilação promovidas pelo sistema $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$	16
Tabela 1.3	Reacções de C-glicosilação de 2-naftol com trifluoroacetimidatos de glicosilo	18
Tabela 1.4	Reacção de C-glicosilação de 2-naftol com glicósidos de metilo acilados na presença de TMSOTf	18
Tabela 1.5	Reacções de C-glicosilação de fenóis com olivósido de metilo na presença de líquidos iónicos contendo um ácido prótico	21
Tabela 1.6	Utilização de líquidos iónicos nas reacções de C-glicosilação de 3,4,5-trimetoxifenol com fluoreto de 2-desoxiglicosilo ou acetato de 2,6-didesoxiglicosilo	21
Tabela 1.7	Reacções de C-glicosilação de fenóis utilizando Montmorillonite K-10 como catalisador	22
Tabela 1.8	Reacção de C-glicosilação de 3,4,5-trimetoxifenol na presença de Montmorillonite K-10	23
Capítulo 2	DISCUSSÃO DE RESULTADOS	
Tabela 2.1	Desvios químicos de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN de 2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo em $\text{CDCl}_3$	33
Tabela 2.2	Desvios químicos de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN de 2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosose em $\text{CDCl}_3$	36
Tabela 2.3	Desvios químicos de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosilo em $\text{CDCl}_3$	40
Tabela 2.4	Desvios químicos de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN de 1-O-acetil- de 2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosose em $\text{CDCl}_3$	42

Tabela 2.5	Dados de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN dos compostos 82, 83, 84 e 73	51
Tabela 2.6	Desvios químicos de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN de 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona em $\text{CDCl}_3$	56
Tabela 2.7	Desvios químicos de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona em $\text{CDCl}_3$	61
Tabela 2.8	Desvios químicos de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona em $\text{CDCl}_3$	66
Tabela 2.9	Desvios químicos de $^1\text{H}$ RMN e $^{13}\text{C}$ RMN de 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína em MeOD	70

## Índice de anexos

Capítulo 6	ANEXOS	
Anexo A	Espectros de RMN de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo ( <b>78</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	III
Anexo B	Espectros de RMN de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosose ( <b>79</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	VII
Anexo C	Espectros de RMN de fluoreto de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosilo ( <b>35</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	XI
Anexo D	Espectros de RMN de 1- <i>O</i> -acetil-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose ( <b>71</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	XV
Anexo E	Espectros de RMN de 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona ( <b>82</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	XIX
Anexo F	Espectros de RMN de 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona ( <b>83</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	XXIII
Anexo G	Espectros de RMN de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona ( <b>84</b> ) em acetona-d <sup>6</sup>	XXVII
Anexo H	Espectros de RMN de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona ( <b>73</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	XXXI
Anexo I	Espectros de RMN de 5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-acetofenona ( <b>74</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	XXXV
Anexo J	Espectros de RMN de 1-[3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>76</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	XXXIX
Anexo K	Espectro de RMN de 1-[3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)-3-hidroxiopropan-1-ona ( <b>85a</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	XLI
Anexo L	Espectros de RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-	XLIII

	en-1-ona ( <b>86</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	
Anexo M	Espectro de RMN de (hidroxitosiliodo)benzeno ( <b>89</b> ) em MeOD	XLVII
Anexo N	Espectros de RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona ( <b>90</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	XLIX
Anexo O	Espectro de RMN de 8- <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzyl-β-D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona ( <b>77</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	LIII
Anexo P	Espectros de RMN de 8-β- <i>C</i> -glucosilgenisteína ( <b>18</b> ) em CDCl <sub>3</sub>	LV
Anexo Q	Espectrometria de Massa de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-3-benziloxifenil-prop-2-en-1-ona ( <b>86</b> )	XLIX

## Lista de abreviaturas e siglas

AcOH	Ácido acético
Ac <sub>2</sub> O	Anidrido acético
δ	Desvio químico
<sup>13</sup> C-RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
<sup>1</sup> H-RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
Ac	Acetilo
CC	Cromatografia em coluna
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
d	Dubleto
dd	Dubleto duplo
ddd	Duplo dubleto duplo
DAST	Trifluoreto de dietilaminoenxofre
DIB	(Diacetoxiodo)benzeno
DIPEA	Di-isopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetil-4-aminopiridina
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO-d <sup>6</sup>	Dimetilsulfóxido deuterado
EOM	Etoximetoxilo
EOMCl	Cloreto de etoximetilo
ESI-MS	<i>Electrospray Mass Spectrometry</i>
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
Et.P.	Éter de petróleo
Hex	Hexano
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Bond Coherence</i>
HTIB	(hidroxitosiliodo)benzeno

IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
J <sub>x,y</sub>	Constante de acoplamento
LC-DAD-ESI-	<i>Liquid Chromatography-Diode Array Detection-Electrospray</i>
MS	<i>Ionization-Mass Spectrometry</i>
LI	Líquido Iônico
Lit.	Literatura
m	Multiplete
min	Minuto
MOM	Metoximetoxilo
Ph	Fenilo
PhOBn	Benziloxifenilo
ppm	Partes por milhão
py	Piridina
R <sub>f</sub>	Factor de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singuleto
TMSOTf	Trifluorometanossulfonato de trimetilsililo
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
THF	Tetra-hidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
TTN	Nitrato de tálio (III)
t.a.	Temperatura ambiente
q	Quarteto

---

## Capítulo 1

# INTRODUÇÃO

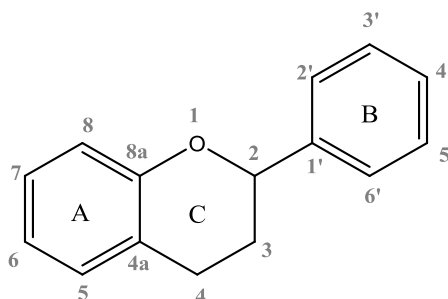




# 1. Introdução

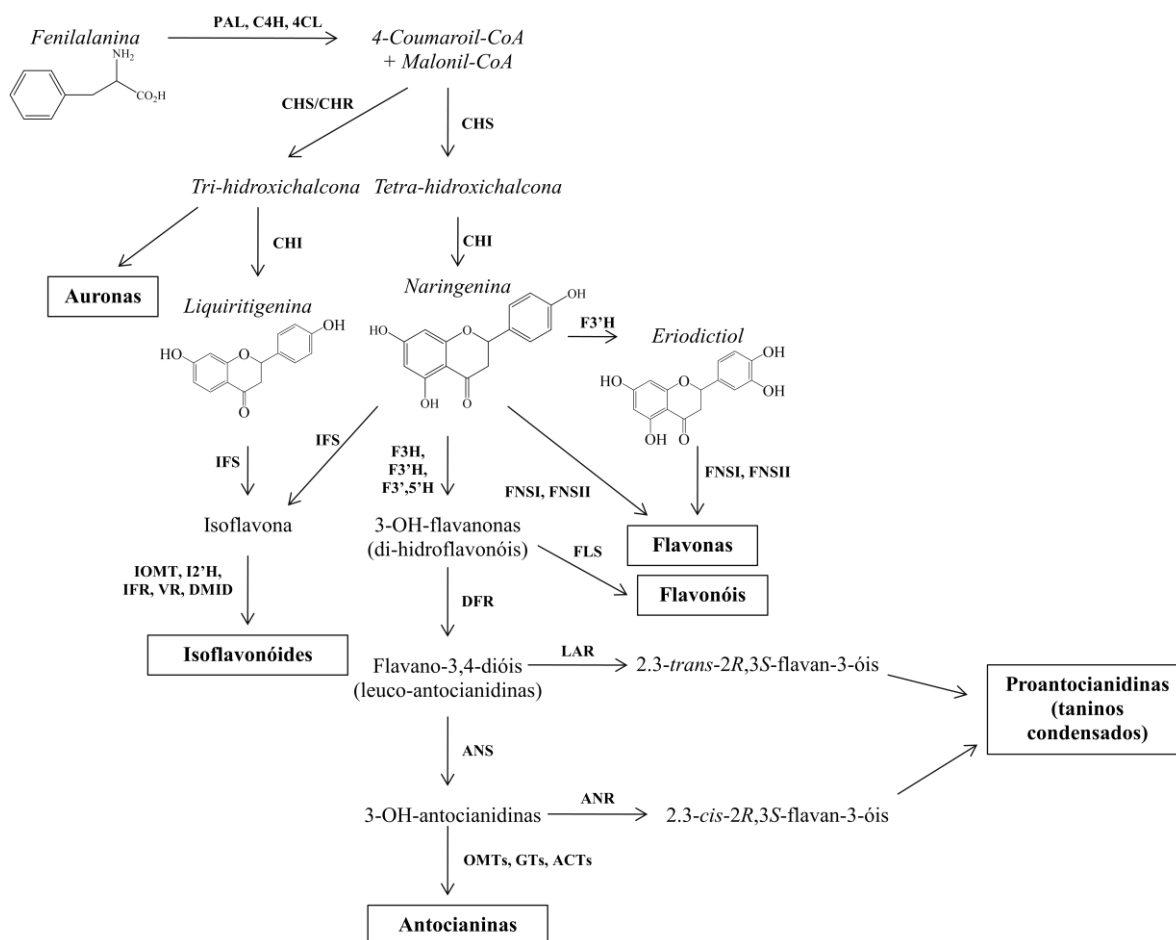
## 1.1 Flavonóides

Em inúmeras espécies de plantas e alimentos foram, ao longo dos anos, identificados compostos polifenólicos, muitos deles caracterizados por possuírem um núcleo benzopirano ou cromano (anéis A e C) (Figura 1.1) ao qual está ligado um anel aromático (anel B). A estes compostos foi atribuído o nome de flavonóides. Estes estão divididos em subclasses tendo em conta o local de ligação do anel B ao anel C (carbono 2 ou 3) bem como o estado de oxidação e grupos funcionais deste último. Em cada subclasse, os flavonóides são caracterizados através dos padrões de hidroxilação e conjugação dos três anéis [1-3].



**Figura 1.1.** Núcleo do tipo 2-fenilbenzopirano característico da maioria dos flavonóides e respectiva numeração.

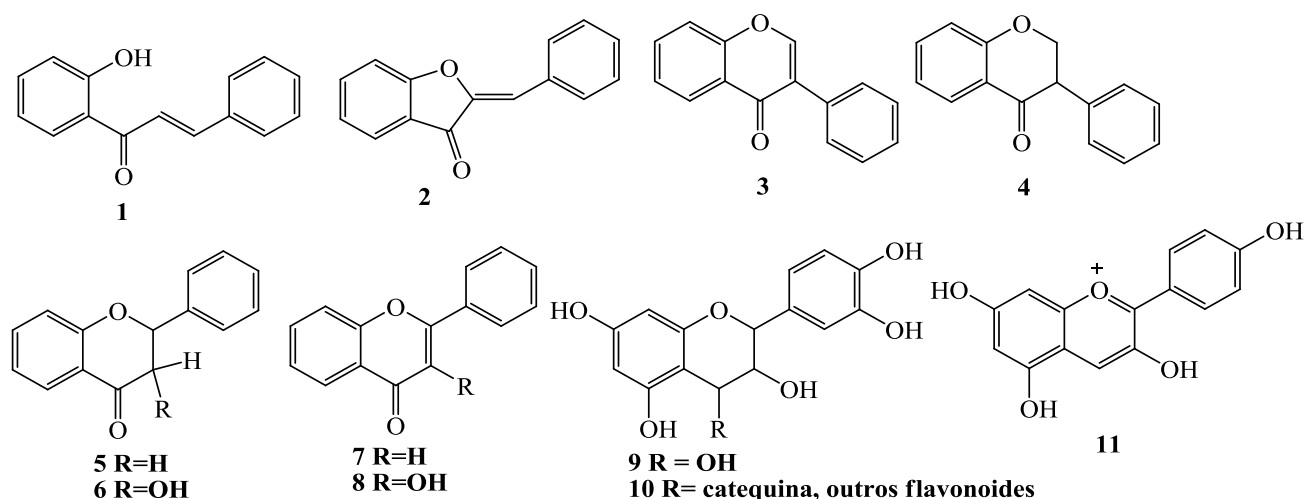
A estrutura dos vários flavonóides é determinada durante a sua biossíntese (Esquema 1.1) [4]. Os seus precursores biossintéticos (Figura 1.2) são as chalconas (**1**), que dão origem às auronas (**2**), isoflavonas (**3**) e isoflavanonas (**4**), a partir das quais são biossintetizadas as flavononas (**5**) e as flavonas (**7**). A hidroxilação em C-3 dá origem aos flavanonóis (3-hidroxisflavanonas, **6**), que por sua vez são precursores de flavonóis (3-hidroxisflavonas, **8**) e de flavano-3,4-dióis (**9**), a partir dos quais se formam as antocianidinas (**11**), as antocianinas (antocianidinas glicosiladas) e as proantocianidinas (taninos condensados) (**10**).



Esquema 1.1. Via biossintética de flavonóides [4].

**Abreviaturas:** ACTs, acetil transferase; ANR, antocianidina redutase; ANS, antocianidina sintase; C4H, cinamato-4-hidroxilase; CHI, chalcona isomerase; CHR, chalcona redutase; CHS, chalcona sintase; 4CL, 4-cumaroil:CoA-ligase; DFR, di-hidroflavonol 4-redutase; DMID, 2',7-di-hidroxi,4'-metoxi-isoflavanol desidratase; F3H, flavanona 3-hidroxilase; FNSI e FNSII, flavona sintase I e II; F3'H e FF3'5'H, flavanóide 3' e 3',5' hidroxilase; IOMT, isoflavona *O*-metiltransferase; IFR, isoflavona redutase; I2'H, isofalvona 2'-hidroxilase; IFS, isoflavona sintase; LAR, leucoantocianidina redutase; OMTs, *O*-metiltransferase; PAL, fenilalanina amônia liase; GTs, glucosil tranferase; VR, vestitona redutase.

Estudos biológicos/farmacêuticos envolvendo flavonóides têm vindo a ser intensificados ao longo dos anos, em particular devido aos seus efeitos benéficos na saúde humana. Existem cada vez mais evidências de que esta família de compostos tem um papel protector a nível do sistema cardiovascular e diversos tipos de cancro. A apigenina (4',5,7- tri-hidroxi-flavona, Figura 1.4, 12), por exemplo, é uma bioflavona presente na dieta alimentar que possui actividade anticarcinogénica e que poderá ter um papel importante na prevenção do cancro e em quimioterapia [5].



**Figura 1.2.** Estruturas-tipo de flavonóides.

1. chalconas; 2. auronas; 3. isoflavonas; 4. isoflavanonas; 5. flavanonas; 6. flavanonóis;  
7. flavonas; 8. flavonóis; 9. flavano-3,4-diol; 10. proantocianidina; 11. antocianidina.

A isoflavona genisteína (Figura 1.4, **12**) possui uma actividade anticancerígena e também estrogénica (“*estrogen-like*”), assumindo um papel importante no organismo de indivíduos com deficiência de estrogénio. Mais recentemente, verificou-se que alguns flavonóides são inibidores de aldose redutase, bloqueando a via do sorbitol<sup>a</sup> (também conhecido como glucitol), que está relacionada com diversos problemas associados à diabetes [5].

## 1.2 *Genista tenera*

A planta *Genista tenera* (Figura 1.3) é uma planta endémica da Ilha da Madeira sendo, também, conhecida como Piorno da Madeira.



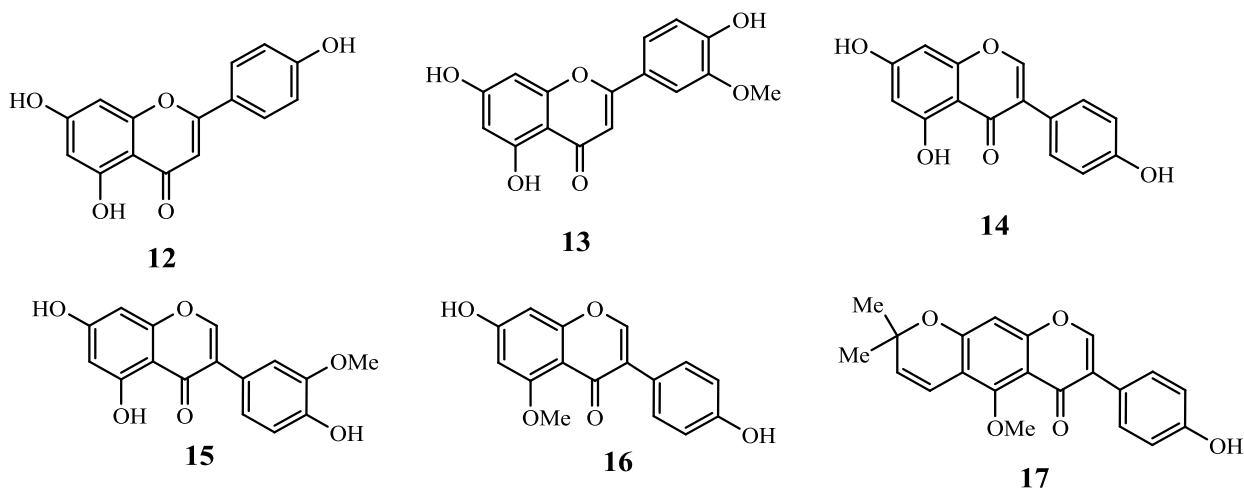
**Figura 1.3** – *Genista tenera* i) arbusto; ii) flor.

<sup>a</sup> Conversão da glucose em frutose tendo como intermediário o sorbitol

Esta planta pertence à família Fabaceae (Leguminosae) e desenvolve-se em escarpas rochosas e em ravinas, desde o nível do mar até uma altitude de 1700 metros. O arbusto pode atingir uma altura máxima de 2,5 metros e possui folhas lineares e pequenas flores amarelas (de uma a nove flores) [6,7]. As infusões desta planta são utilizadas pela população local da Madeira como adjuvante no tratamento da diabetes.

### 1.2.1 Metabolitos secundários

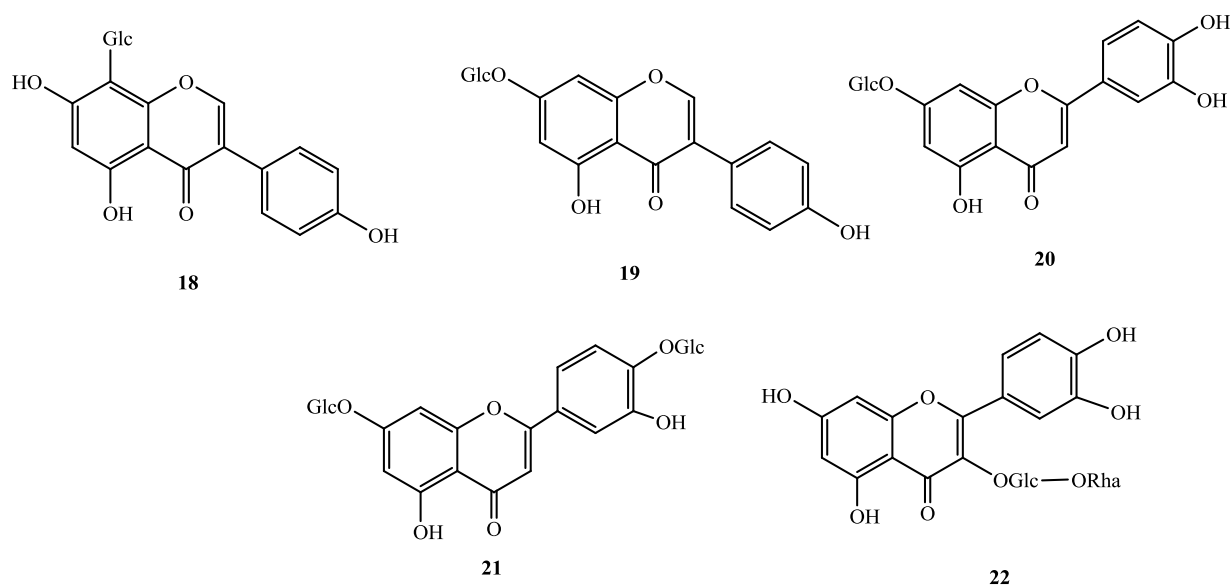
Um estudo do extracto de éter dietílico (Et<sub>2</sub>O) da planta revelou a existência de apigenina (**12**), crisoeriol (4',5,7-tri-hidroxi-3'-metoxiflavona, **13**), genisteína (**14**), 3'-metilorobol (4',5,7-tri-hidroxi-3'-metoxi-isoflavona, **15**), 5-*O*-metilgenisteína (**16**) e alpinisoflavona (**17**) (Figura 1.4) [5].



**Figura 1.4.** Estrutura dos flavonóides identificados no extracto de Et<sub>2</sub>O de *G. tenera*.

**12.** Apigenina; **13.** crisoeriol; **14.** genisteína; **15.** 3'-metilorobol; **16.** 5-*O*-metilgenisteína; **17.** alpinisoflavona.

O extracto de acetato de etilo (EtOAc) da planta foi analisado por LC-DAD-ESI-MS, resultando na identificação de dois compostos maioritários, 8-β-*C*-glucosilgenisteína (**18**) e 7-*O*-glucósido de genisteína (**19**). Foram ainda identificados neste extracto 7-*O*-glucósido de luteolina (**20**), 4',7-di-*O*-glucósido de luteolina (**21**) e rutina (**22**), (Figura 1.5) [5].



**Figura 1.5.** Estrutura dos compostos identificados no extracto de EtOAc de *G. tenera*.

**18.** 8-β-C-Glucosilgenisteína; **19.** 7-O-glucósido de genisteína; **20.** 7-O-glucósido de luteolina; **21.** 4',7-di-O-glucósido de luteolina; **22.** rutina.

O extracto de butanol, no qual foram identificados 21 flavonóides monoglicosilados e 12 diglicosilados, baixou significativamente os níveis de glucose de ratos Wistar com diabetes induzida por estreptozotocina, tornando-os normais após 15 dias de tratamento [9,10]. O extracto de EtOAc também revelou, além de actividade antioxidante, actividade antidiabética.

O efeito antidiabético de oito padrões de flavonóides, previamente identificados no extracto de etanol da planta foi também avaliado em ratos. Os compostos apigenina, crisoeriol, genisteína, 7-O-glucósido de apigenina, 7-O-glucósido de luteolina e 7-O-glucósido de genisteína, rutina e 7,3'-di-O-glucósido de luteolina foram administrados durante sete dias nos animais. Após este período, os flavonóides apigenina, crisoeriol e genisteína diminuíram significativamente os níveis de glucose nos animais diabéticos, sendo o efeito mais pronunciado nos testes de tolerância à glucose. Também a rutina e o 7-O-glucósido de genisteína revelarem resultados promissores relativamente a este teste [11]. A impossibilidade de testar o composto 8-C-glucosilgenisteína, que não existe disponível comercialmente e é um composto maioritário do extracto de acetato de etilo, conduziu à investigação da sua síntese.

### 1.2.1.1 Genisteína

A genisteína surge distribuída no reino vegetal de uma forma bastante restrita e, geralmente limitada à subfamília Papilionoideae da família Leguminosae [12]. Esta isoflavona é um precursor na biossíntese de outros isoflavonóides, mais complexos, com papéis importantes na inibição ou estabelecimento de interações entre plantas e micróbios. Os seus inúmeros efeitos biológicos têm tornado este composto um importante alvo de estudo nos últimos anos. A maioria dos trabalhos realizados (Figura 1.6) está relacionada com a sua actividade inibidora da tirosina quinase,<sup>b</sup> a sua acção protectora contra vários tipos de cancro e doenças cardiovasculares, fitoestrogénica, reguladora da função cognitiva, entre outras [12].

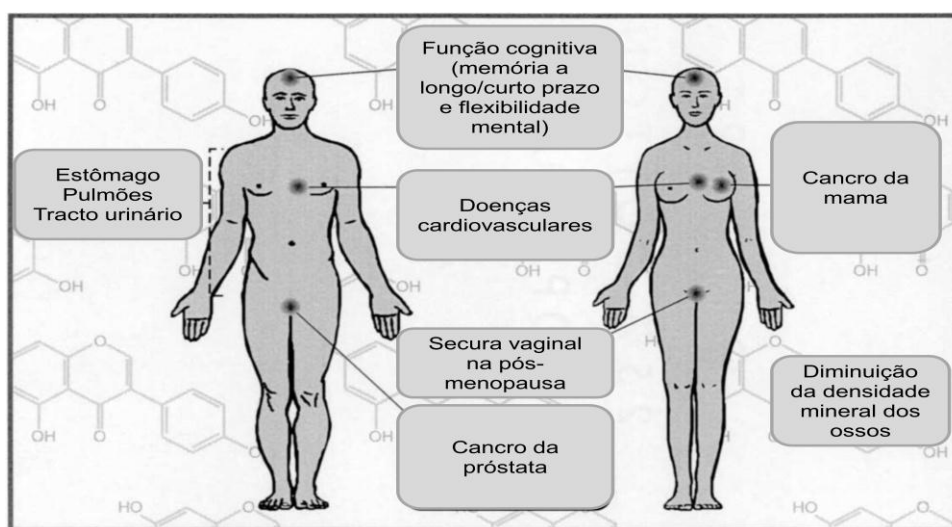


Figura 1.6. Alvos para os quais a genisteína tem efeitos benéficos [12].

## 1.3 C-glicosilflavonóides

Os flavonóides surgem na natureza frequentemente na forma de glicósidos e, menos frequentemente, como C-glicosilflavonóides. A característica mais importante desta última classe de compostos é a ligação que se estabelece entre o carbono anomérico do açúcar e o carbono C-6 ou C-8 do flavonóide. Já foram descritos mais de 300 C-glicosilflavonóides desde 1999 [13].

Segundo a IUPAC, os compostos originados pela perda de água através da perda do grupo hidroxilo anomérico e de um átomo de hidrogénio ligado a um átomo de carbono do

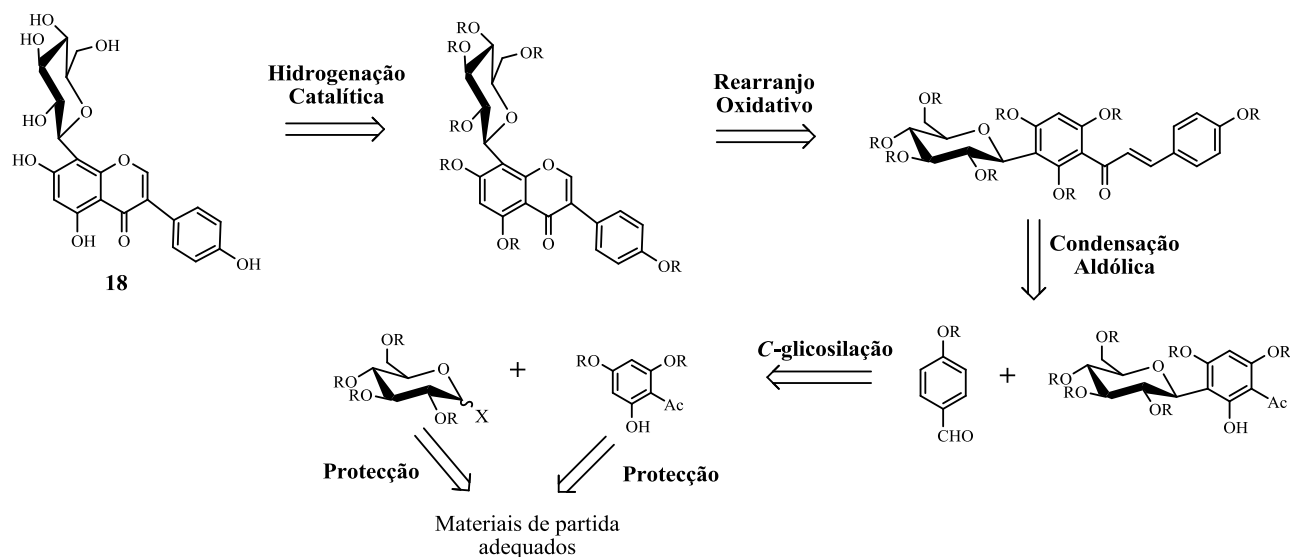
<sup>b</sup> Enzima que fosforila a tirosina; processo envolvido na transdução do sinal celular

flavonóide (formando uma ligação C-C) são designados usando o prefixo “glicosil” adequado. Esta classe de compostos é designada de C-glicosilflavonóides uma vez que a terminologia “C-glicósidos” não é aconselhada, pois estes compostos não possuem a reactividade característica dos glicósidos [14]. Tendo em conta que a ligação C-C nos C-glicosilflavonóides é estável quando comparada com as ligações C-O nos glicósidos, facilmente hidrolisados quer em meio ácido quer enzimaticamente, os químicos orgânicos têm vindo a ser motivados a desenvolver metodologias de síntese para esta classe de compostos bioactivos, com interesse em química medicinal.

Tal como mencionado anteriormente, o composto 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína é um constituinte maioritário da planta *G. tenera* que não foi possível isolar, e como tal, as suas propriedades biológicas, nomeadamente as antidiabéticas, não foram avaliadas. O objectivo deste trabalho consistiu pois no desenvolvimento de uma metodologia que permita a síntese deste composto.

### 1.3.1 Estratégia de síntese para o composto 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína

A via sintética do composto 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína (Esquema 1.2) inclui a preparação de um dador (composto possuindo um bom grupo rejeitado na posição anomérica) e de um aceitador de glucosilo [nucleófilo, derivado de 1-(2,4,6-trihidroxifenil)etanona ou acetofloroglucinol], devidamente protegidos. Em seguida, procede-se à glucosilação do composto fenólico sendo este um dos passos mais críticos, que se baseia numa reacção que envolve um rearranjo de tipo Fries. Após a síntese deste intermediário, será necessário construir a chalcona através duma condensação aldólica do composto fenólico C-glucosilado com *p*-hidroxibenzaldeído devidamente protegido na posição 4. Um rearranjo oxidativo e subsequente fecho do anel, formando-se uma estrutura de tipo isoflavona, constituem também reacções cruciais para a síntese da molécula-alvo.



**Esquema 1.2.** Retrossíntese proposta para o composto 8-β-C-glucosilgenisteína

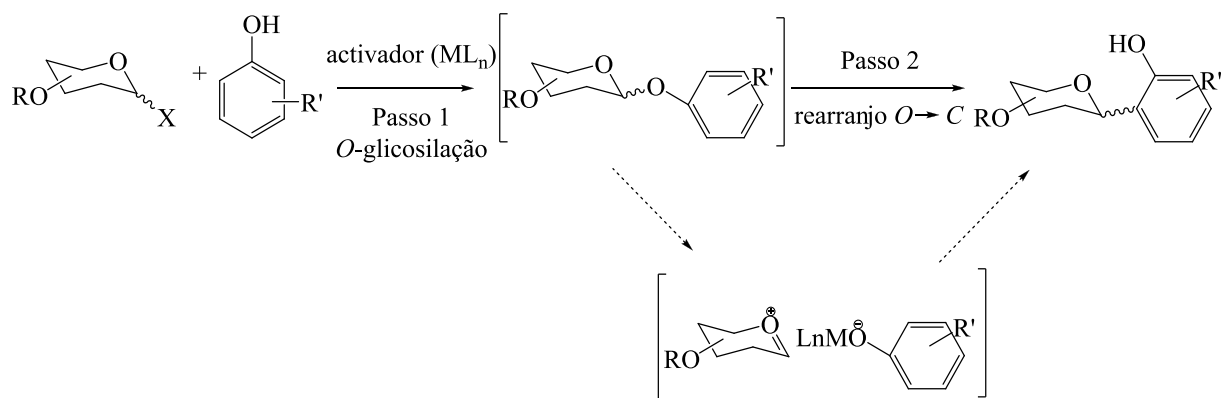
### 1.3.1.1 Rearranjo de tipo Fries

O rearranjo de tipo Fries é uma ferramenta bastante útil na síntese de C-glicosilfenóis, que utiliza um dador de glicosilo, um composto fenólico e um activador apropriado. Neste tipo de reacção ocorre, a baixa temperatura, a formação de um glicósido intermediário, o qual, por aquecimento se transforma regioselectivamente no correspondente fenol C-glicosilado com um grupo hidroxilo adjacente à ligação C-C formada (Esquema 1.3) [15].

#### 1.3.1.1.1 Mecanismo reaccional

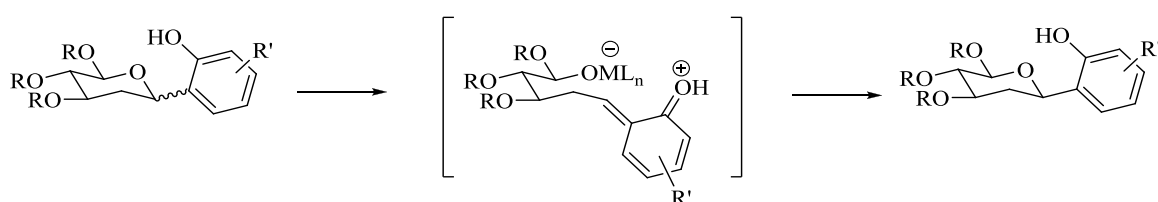
O mecanismo desta reacção envolve dois passos cruciais (Esquema 1.3). O primeiro consiste na activação do dador de glicosilo por meio de um ácido de Lewis e subsequente reacção com o composto fenólico originando o glicósido. Este passo é realizado a baixas temperaturas (entre -78 °C e -20 °C, dependendo do activador utilizado) [15]. No segundo passo, um aumento gradual da temperatura promove um rearranjo no qual o glicósido se transforma no correspondente C-glicosilfenol, através da formação de um ião intermediário, que sofre uma reacção irreversível do tipo Friedel-Crafts na posição *orto* relativamente ao grupo hidroxilo do fenol [15].





**Esquema 1.3.** Mecanismo proposto para a C-glicosilação de fenóis através do rearranjo de tipo Fries [15,16].

A estereoquímica da reacção é conhecida e, geralmente o anómero  $\beta$  forma-se preferencialmente pois é termodinamicamente mais estável que o anómero  $\alpha$  (Esquema 1.4). Esta configuração é a preferida nas séries D-glucó, D-galactó e D-arabinopiranosose [15,17,18]. No caso da série L-manopiranosose a configuração  $\alpha$  é preferencial embora na série D-manopiranosose a configuração anomérica do produto maioritário dependa dos reagentes e das condições reaccionais utilizadas. Aparentemente esta preferência está relacionada com as interacções 1,3-diaxiais entre os substituintes dos carbonos C-3 e C-5 destes açúcares [19].



**Esquema 1.4.** Conversão da mistura  $\alpha/\beta$  formada por controlo cinético em  $\beta$ -D-C-glicosilfenol (produto de controlo termodinâmico) [15,16,20]

#### 1.3.1.1.2 Controlo da razão O-glicósido/C-glicosilfenol

A proporção entre os glicósidos e os correspondentes C-glicosilfenóis formados depende da natureza do dador de glicosilo e da reactividade do aceitador de glicosilo, do activador e das

condições reaccionais (solvente, exsicante e temperatura da reacção). Outro factor relevante é o tipo de grupos protectores utilizados quer no dador como no aceitador de glicosilo.

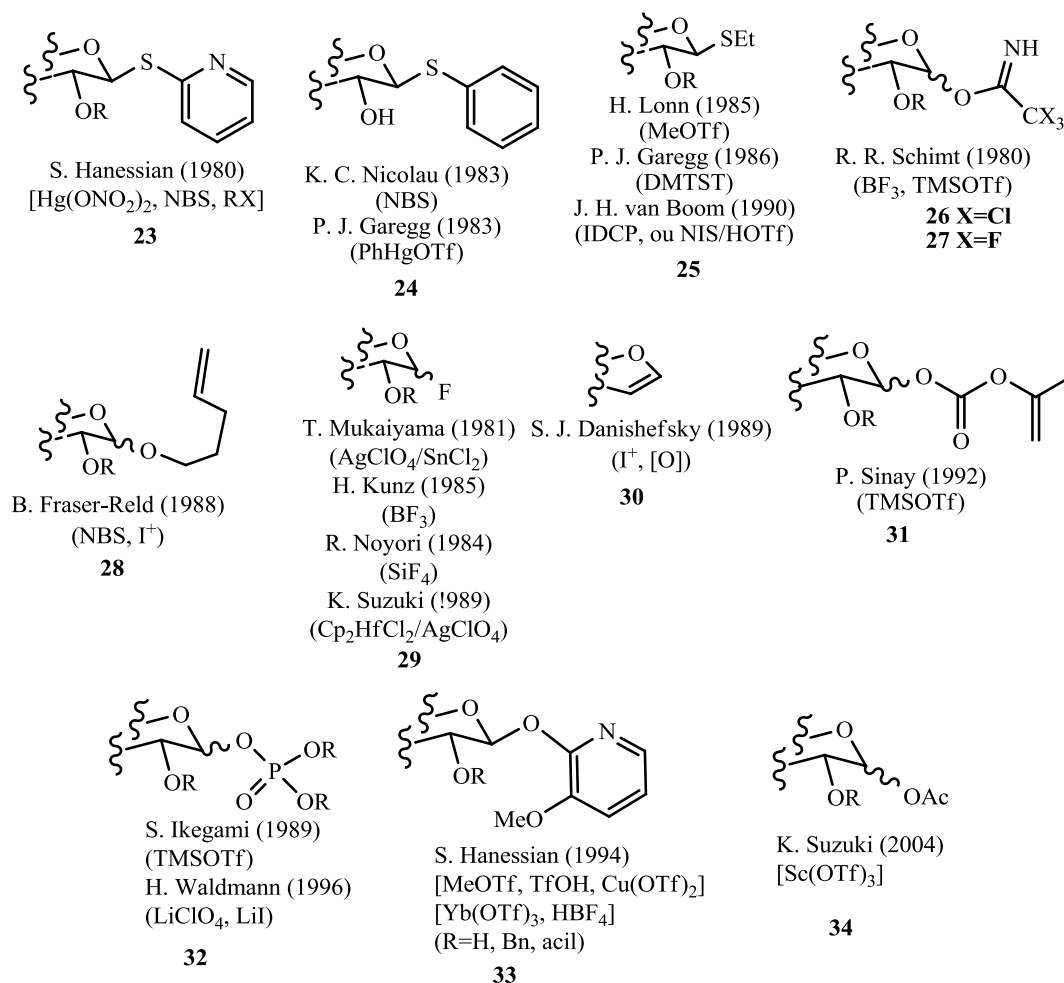
O efeito da temperatura foi estudado por Matsumoto *et al* [21] na reacção de *p*-metoxifenol com fluoreto de D-ribofuranosilo, usando o mesmo número de equivalentes de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

O aumento da temperatura de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  para  $+15\text{ }^\circ\text{C}$  originou exclusivamente C-glicosilfenóis enquanto que a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a razão entre glicósido e C-glicosilfenol foi de 1:1. No entanto, se o aceitador de glicosilo for um composto fenólico pouco nucleófilo, como por exemplo o *p*-metilfenol ou a 7-hidroxycumarina, apenas são obtidos glicósidos aquando da sua reacção com tricloro- ou trifluoroacetimidatos protegidos com grupos benzilo na presença de trifluorometanossulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) como activador.

Relativamente aos grupos protectores, a sua escolha deve ser criteriosa pois, tal como descrito para determinadas reacções, a utilização de grupos acilo nas posições não-anoméricas origina C-glicosilfenóis com menor rendimento do que quando se utilizam grupos benzilo ou metilo [22].

#### *1.3.1.1.3 Dadores de glicosilo*

Existem descritos na literatura diversos tipos de dadores de glicosilo correntemente utilizados em reacções de *O*- e *C*-glicosilação. Entre eles encontram-se os monotioacetais (**23-25**), os tricloro- ou trifluoroacetimidatos (**26, 27**), glicósidos de pentenilo (**28**), fluoretos de glicosilo (**29**), glicais (**30**), carbonatos de propen-2-ilo (**31**), fosfatos (**32**) e glicósido de 3-metoxi-2-piridiloxilo (**33**) (Figura 1.7). A activação dos seus grupos rejeitados é possível utilizando ácidos de Lewis, entre outros agentes [23].



**Figura 1.7.** Grupos rejeitados anoméricos e respectivos métodos de activação [23]

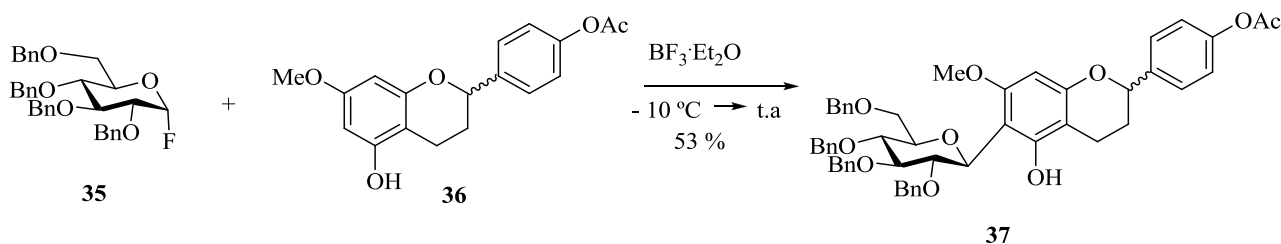
Contudo nem todos os dadores de glicosilo mencionados são os mais convenientes nas reacções de C-glicosilação de fenóis/polifenóis. Assim, os mais comuns neste tipo de reacção são: i) fluoretos de glicosilo, ii) acetatos de glicosilo (Figura 1.7, **34**), iii) tricloroacetimidatos de glicosilo, iv) trifluoroacetimidatos de glicosilo e v) fosfatos de glicosilo. Dadores de glicosilo totalmente desprotegidos ou parcialmente protegidos são também comuns na síntese de C-glicosilfenóis [24]. No entanto, a natureza do dador de glicosilo depende muito do tipo de activador utilizado.

### 1.3.1.1.4 Activadores na C-glicosilação de fenóis/polifenóis

#### 1.3.1.1.4.1 Eterato de trifluoreto de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ )

Os fluoretos de glicosilo são, frequentemente, utilizados em C-glicosilações fenólicas promovidas por  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  e a química envolvida é bem conhecida [25-28]. Os solventes normalmente utilizados são o diclorometano (DCM) e o dicloroetano (DCE), em condições totalmente anidras e na presença de peneiros moleculares (4 ou 5 Å). A temperatura inicial é geralmente  $-78^\circ\text{C}$  sendo, posteriormente, elevada até à temperatura à qual o derivado C-glicosilado é o produto maioritário ou produto único da reacção. Quando a reacção é iniciada a temperaturas mais elevadas, por exemplo  $-20^\circ\text{C}$ , obtêm-se geralmente glicósidos ou uma mistura de glicósidos e C-glicosilfenóis. No caso de derivados do floroglucinol (1,3,5-tri-hidroxibenzeno), os que possuem um grupo acetilo em posição *orto* ao hidroxilo livre originam exclusivamente compostos C-glicosilados. No entanto a presença do grupo acetilo em posição *para* em relação ao grupo hidroxilo favorece a síntese de O-glicósidos.

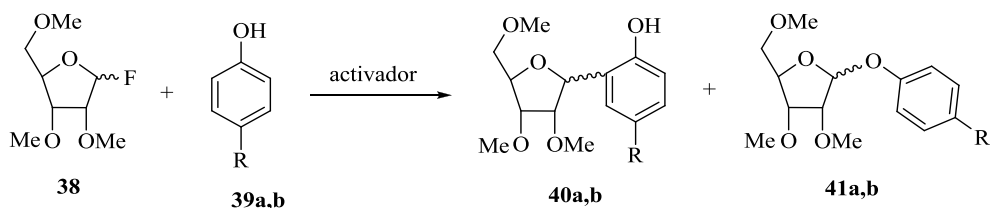
Este activador permitiu a C-glicosilação directa de um derivado de flavonóide, o flavano (**36**) (Esquema 1.5) originando maioritariamente o produto 6-C-glicosilado (**37**), que é um precursor usado na síntese total da *Flavocommelin*, um componente do pigmento supramolecular azul, com um rendimento moderado [29].



Esquema 1.5. Reacção de C-glicosilação de um flavano promovida por  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  [29].

#### 1.3.1.1.4.2 Tetracloreto de estanho ( $\text{SnCl}_4$ )

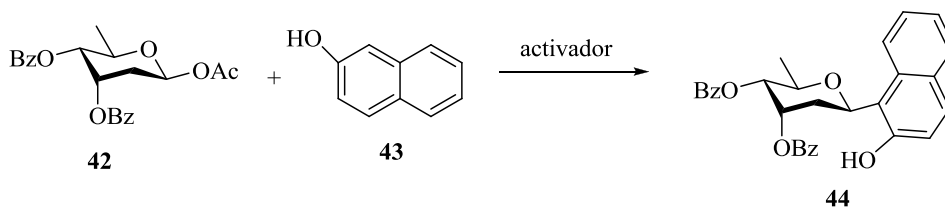
Outro ácido de Lewis também utilizado nas reacções de C-glicosilação de fenóis (Tabela 1.1) é o tetracloreto de estanho ( $\text{SnCl}_4$ ), um promotor que em certos sistemas reaccionais promove selectividade  $\alpha$  com fluoretos de ribofuranosilo (**38**) protegidos com grupos éter [30].

**Tabela 1.1.** Comparação da eficiência de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  e  $\text{SnCl}_4$  na C-glicosilação de fenóis [21]

Aceitador de glicosilo	Grupo R	Activador	Rendimento (%)	
			<u>Derivados C-glicosilados</u>	<u>O-Glicósidos</u>
39a	H	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	45 ( $\alpha/\beta=5/1$ )	28
		$\text{SnCl}_4$	51 ( $\alpha/\beta=4/1$ )	9
39b	OMe	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	50 ( $\alpha/\beta=1/1$ )	41 ( $\alpha/\beta=1/7$ )
		$\text{SnCl}_4$	73 ( $\alpha/\beta=5/1$ )	6

**NOTA:** razão  $\alpha/\beta$  do fluoreto de glicosilo 1:1

No entanto quando o dador de glicosilo é 1-*O*-acetil-D-olivose (**42**) observa-se uma melhor selectividade  $\beta$  e um maior rendimento com  $\text{SnCl}_4$  do que com  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Esquema 1.6) aquando da reacção deste dador com 2-naftol (**43**), tal como foi constatado por Matsumoto e os seus colaboradores [30].

**Esquema 1.6.** Reacção de C-glicosilação de 1-*O*-acetil-D-olivose com 2-naftol.

**Rendimentos:** a) 75 % ( $\alpha/\beta$  1:4),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ; b) 99 % ( $\alpha/\beta$  1:14),  $\text{SnCl}_4$

#### 1.3.1.1.4.3 Dicloreto de bis(ciclopentadienilo) de zircónio / perclorato de prata ( $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$ )

Suzuki e os seus colaboradores [17,28] introduziram o sistema  $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$  como activador para a síntese de compostos fenólicos C-glicosilados. Os dadores de glicosilo mais utilizados com este sistema são os fluoretos de glicosilo (Tabela 1.2) e a reacção é,

geralmente, levada a cabo em DCM. Diversos autores demonstraram a eficiência do sistema  $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$  na síntese de  $\beta$ -C-glicosilnaftóis (**43a**, **46a**) e de  $\beta$ -C-glicosilantraceno (**47a**), com bons rendimentos a partir de um derivado da olivose (**45**) [17,28]. A síntese deste último composto reveste-se da maior importância pois constitui uma unidade estrutural do antibiótico antitumoral vineomicina B<sub>2</sub> [28].

**Tabela 1.2.** Reacções de C-glicosilação promovidas pelo sistema  $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$

$\text{BzO}$   
 $\text{BzO}$   
 $\text{F}$   
**45**

+ **43** ou **46** ou **47**  $\xrightarrow{\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4}$  Derivados C-glicosilados **43a** ou **46a** ou **47a**

	Aceitador de glicosilo	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
<b>43</b>		-78 $\rightarrow$ 0	98 (só $\beta$ )
<b>46</b>		-78 $\rightarrow$ 0	78 (só $\beta$ )
<b>47</b>		-78 $\rightarrow$ 0	86 (só $\beta$ )

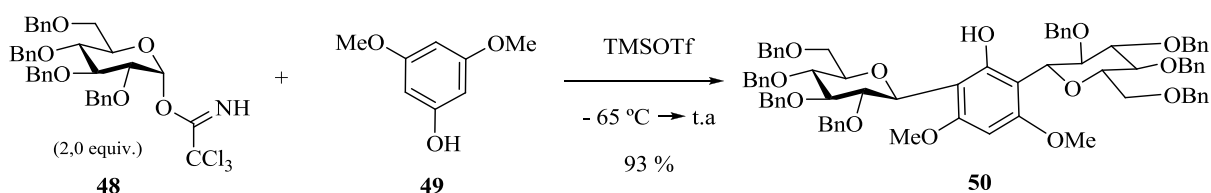
Contudo Matsumoto *et al* [31,32] descreveram um método semelhante mas utilizando o sistema  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$  para a síntese de C-glicosilfenóis, o qual revelou ser bastante promissor para a preparação desta classe de compostos. Apesar de menos reactivo, ele conduz a reacções mais limpas.

1.3.1.1.4.4 Trifluorometanossulfonato de trimetilsililo (TMSOTf)

Nas reacções de C-glicosilação o TMSOTf é utilizado em quantidades catalíticas mas conduz a elevadas regio- e esteroselectividade, resultando em derivados C-glicosilados com bons rendimentos. Este é um dos catalisadores mais utilizados em reacções de C-glicosilação de fenóis/polifenóis.

Existem diversos tipos de dadores de glicosilo utilizados em C-glicosilações de fenóis/polifenóis promovidas pelo TMSOTf, nomeadamente tricloroacetimidatos, trifluoroacetimidatos, fosfatos, glicósidos de metilo, glicósidos parcialmente desprotegidos ou açúcares livres.

Por exemplo, tricloroacetimidatos protegidos com grupos benzilo (**48**) são utilizados na C-glicosilação de compostos fenólicos, como é o caso de 3,5-dimetoxifenol (**49**) (Esquema 1.7) que pode ser um precursor útil na síntese de C-glicosilflavonas [22,33] ou de C-glicosilflavanonas [22]. Se uma reacção de C-glicosilação se der duas vezes consecutivas pode ser obtido um precursor de bis(C-glicosil)flavonóides [34,35].



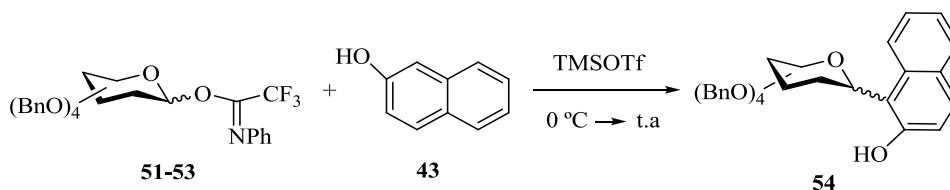
Esquema 1.7. Síntese de bis(C-glicosil)fenóis promovida pelo TMSOTf

Mais recentemente, trifluoroacetimidatos perbenzilados (Tabela 1.3) das séries gluco-, galacto- e manopiranoose (**51-53**), mais estáveis que os correspondentes tricloroacetimidatos, foram descritos por Li *et al* [36] como dadores de glicosilo. Dependendo do nucleófilo, a C-glicosilação com dadores de galactosilo e de manosilo ocorre com melhor rendimento do que com dadores de glucosilo. A regioselectividade da reacção é determinada pela natureza do aceitador e a esteroselectividade é totalmente determinada pelo dador de glicosilo já que se obtêm produtos 1,2-*trans*-C-glicosilados.

A utilização de fosfatos anoméricos tornou-se, igualmente, num sucesso no que diz respeito a reacções de C-glicosilação, na presença de aceitadores ricos em electrões e TMSOTf.

Neste caso, também se observa a formação preferencial de produtos 1,2-*trans*-glicosilados [37,38].

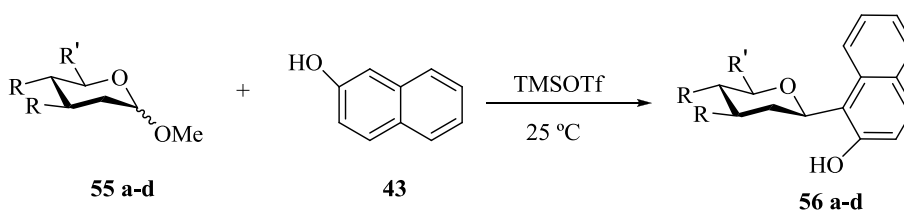
**Tabela 1.3.** Reacções de C-glicosilação de 2-naftol com trifluoroacetimidatos de glicosilo



Dador de glicosilo	Configuração do dador de glicosilo da série D	Rendimento (%)
51	<i>gluco-</i>	69 (só β)
52	<i>mano-</i>	96 (só α)
53	<i>galacto-</i>	76 (só β) □

A reacção de 2-naftol (**43**) (Tabela 1.4) com dadores do tipo 2-desoxiglicosilo protegidos com grupos acetato (**55a**) na presença de TMSOTf originou a síntese dos correspondentes compostos C-glicosilados ainda que com um rendimento baixo. No entanto, quando os grupos protectores são grupos metoxilo (**55b**) verifica-se um aumento significativo do rendimento. O mesmo acontece quando o grupo protector benzoílo (**55c**) é substituído pelo grupo metoxilo (**55d**) [23, 24, 39].

**Tabela 1.4.** Reacção de C-glicosilação de 2-naftol com glicósidos de metilo acilados na presença de TMSOTf [23,39]



Dador de glicosilo	Grupo R	Grupo R'	Rendimento (%)
55a	OAc	CH <sub>2</sub> OAc	19 (só β)
55b	OMe	CH <sub>2</sub> OMe	99 (só β)
55c	OBz	CH <sub>3</sub>	57 (só β)
55d	OMe	CH <sub>3</sub>	89 (só β)



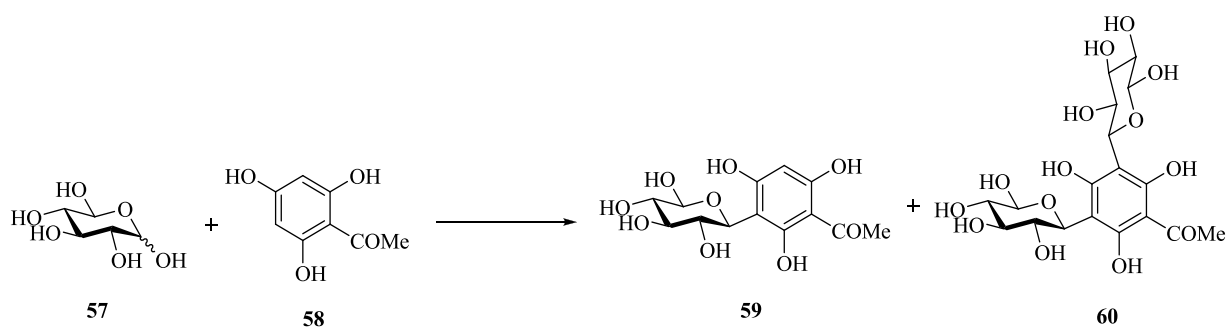
O sistema combinado TMSOTf-AgClO<sub>4</sub> foi introduzido com sucesso e possibilita a síntese de compostos fenólicos C-glicosilados incluindo as reacções com dadores de glicosilo acilados nas posições não anoméricas (com rendimento mais elevados do que somente com TMSOTf), dadores de glicosilo do tipo 2-desoxi e glicósidos de metilo, bem como os açúcares livres correspondentes [23, 24, 39-41]. Este sistema tornou-se útil pois evita passos de protecção/desprotecção tornando as reacções mais ecológicas.

#### 1.3.1.1.4.5 Trifluorometanossulfonato de escândio (III) [Sc(OTf)<sub>3</sub>]

Este ácido de Lewis derivado de um metal de transição é bastante eficiente em reacções de C-glicosilação. Os dadores de glicosilo utilizados na presença deste ácido são, usualmente, os acetatos anoméricos, incluindo os seus derivados 2-desoxi e 3-azido-3-desoxi. Com este activador a razão  $\alpha/\beta$  depende não só da natureza do dador de glicosilo como do tempo de reacção, do solvente e do agente exsicante usados. Os melhores resultados foram obtidos usando drierite e DCE [42].

Na reacção com aceitadores de glicosilo, que possuem grupos em posição *orto* relativamente ao grupo hidroxilo fenólico, os quais permitem a formação de ligações de hidrogénio, verificou-se através de um controlo por TLC que não se forma o glicósido intermediário, quando se termina a reacção a baixa temperatura [42]. Estes resultados sugerem que nestas condições a C-glicosilação ocorre através de uma reacção de Friedel-Crafts.

Um método de C-glicosilação, num só passo, foi desenvolvido por Sato *et al* [43], utilizando açúcares e fenóis totalmente desprotegidos, em meio aquoso e na presença de Sc(OTf)<sub>3</sub> como catalisador (Esquema 1.8). A presença de apenas 0,2-0,24 equivalentes do catalisador originou os derivados mono-C-glicosil- e bis(C-glicosil)acetofenona, ambos com cerca de 40 % de rendimento. Apesar do rendimento moderado, esta metodologia promove uma elevada estereosseletividade. É um método ambientalmente favorável no que diz respeito à síntese de compostos fenólicos bis(C-glicosilados).

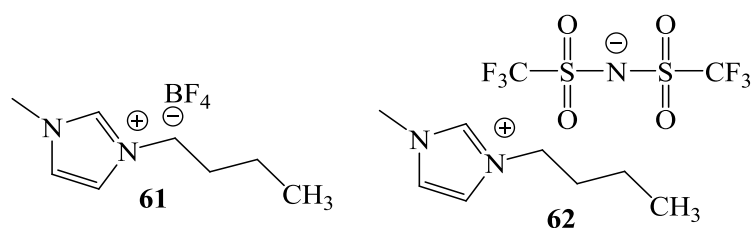


**Esquema 1.8.** C-glicosilação da acetofenona com glucose catalisada por  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ .

**Condições:**  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (0,2 equiv.), refluxo, 9 h **59** (43 %), **60** (38 %) ou  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (0,4 equiv.), refluxo, 6,5 h, **59** (39 %), **60** (40 %).

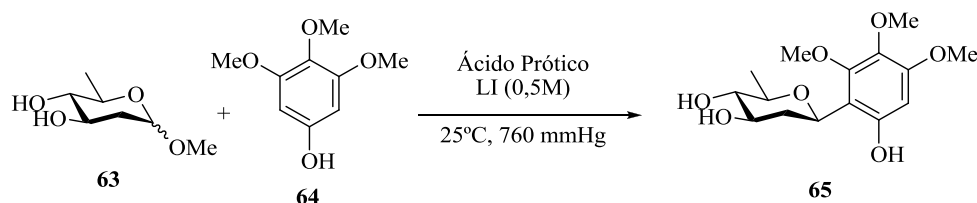
#### 1.3.1.1.4.6 Líquidos iónicos contendo um ácido prótico

Toshima e os seus colaboradores [44] desenvolveram uma metodologia distinta das restantes já mencionadas ao utilizar líquidos iónicos (LI) na presença de um ácido prótico para a C-glicosilação de diversos fenóis com olivósido de metilo (**63**), tendo investigado vários ácidos próticos (Tabela 1.5). Os dois sistemas LI/ácido prótico mais promissores foram  $\text{C}_6\text{mim}[\text{BF}_4]/\text{HBF}_4$  (tetrafluoroborato de 1-hexil-3-metilimidazólio (**61**)/ácido tetrafluorobórico) e  $\text{C}_6\text{mim}[\text{NTf}_2]/\text{HNTf}_2$  [bis(trifluorometanossulfonil)imideto de 1-hexil-3-metilimidazólio (**62**)/bis(trifluorometanossulfonil)imida]. Contudo, o último revelou ser o mais eficiente uma vez que origina os compostos desejados com melhor rendimento.



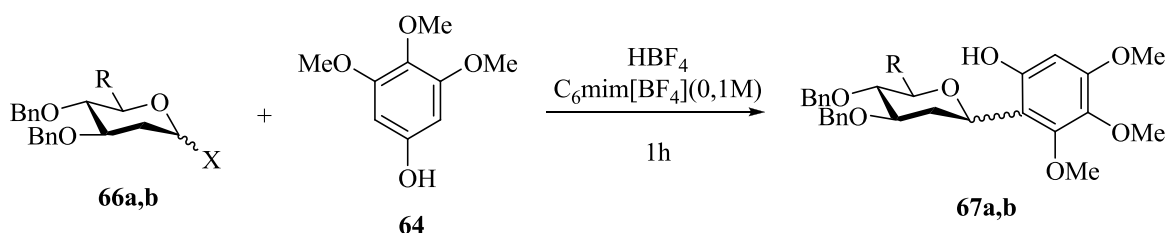
**Figura 1.8.** Estruturas de 61.  $\text{C}_6\text{mim}[\text{BF}_4]$  e 62.  $\text{C}_6\text{mim}[\text{NTf}_2]$

Estes materiais têm propriedades únicas e como tal têm sido utilizados em diversas aplicações como alternativa aos solventes tradicionais. Os líquidos iónicos são materiais não-voláteis, imiscíveis com alguns dos solventes orgânicos e/ou água e, em certas condições podem ser reutilizáveis.

**Tabela 1.5.** Reacções de C-glicosilação de fenóis com olivósido de metilo na presença de líquidos iónicos contendo um ácido prótico

Entrada	Líquido Iónico (LI)	Ácido prótico (mol % LI)	Rendimento (%)
1	C <sub>6</sub> mim-[BF <sub>4</sub> ]	HBF <sub>4</sub> (4)	66
2	C <sub>6</sub> mim-[NTf <sub>2</sub> ]	HNTf <sub>2</sub> (4)	74

No entanto, estes materiais são, também, capazes de promover as reacções de C-glicosilação de 3,4,5-trimetoxifenol (**64**) quando os dadores de glicosilo se encontram totalmente protegidos, como é o caso de fluoreto de 2-desoxiglicosilo (**66a**) e de acetato de 2,6-didesoxiglicosilo (**66b**), obtendo-se os compostos desejados com elevados rendimentos e estereosselectividade (Tabela 1.6) [44].

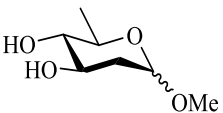
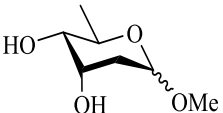
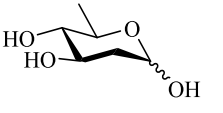
**Tabela 1.6.** Utilização de líquidos iónicos nas reacções de C-glicosilação de 3,4,5-trimetoxifenol com fluoreto de 2-desoxiglicosilo ou acetato de 2,6-didesoxiglicosilo

Dador de glicosilo	Grupo R	Grupo X	HBF <sub>4</sub> /mol % LI	Rendimento (%)
<b>66a</b>	CH <sub>2</sub> OBn	F (α)	0,5	93 (só β)
<b>66b</b>	CH <sub>3</sub>	OAc (α/β)	1,0	98 (só β)

1.3.1.1.4.7 Catálise heterogénea: Montmorillonite K-10

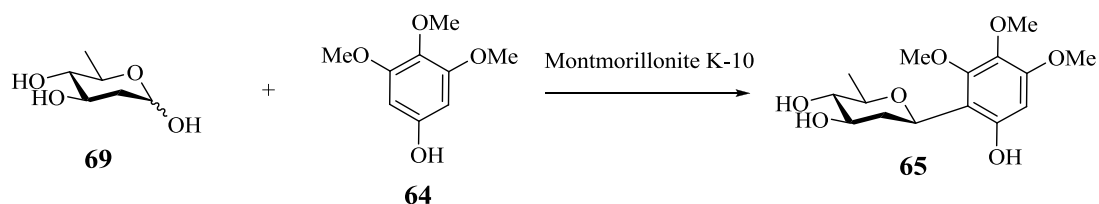
Existem, de facto, diversos métodos para a C-glicosilação de fenóis tendo em conta o tipo de aceitador e dador de glicosilo. Contudo, Toshima *et al* [45] descreveram em 1997 um método simples e ecológico de sintetizar compostos fenólicos C-glicosilados, utilizando catálise heterogénea com Montmorillonite K-10 como catalisador (promotor) da reacção. Este material é acessível, fácil de utilizar, não-corrosivo e uma das suas principais características é o facto de ser reutilizável. Foram testadas com sucesso C-glicosilações de fenóis como por exemplo de 2-naftol (**43**), de 2,4-dimetoxifenol (**49**) e de 3,4,5-trimetoxifenol (**64**), com dadores de glicosilo 2-desoxigenados parcial- ou totalmente desprotegidos (Tabela 1.7).

**Tabela 1.7.** Reacções de C-glicosilação de fenóis utilizando Montmorillonite K-10 como catalisador

Dador de glicosilo	Aceitador de glicosilo (2,0 equiv.)	Massa do catalisador (%)	Rendimento (%)
<b>63</b> 	<b>64</b>	400	85 ( $\alpha/\beta=1:99$ )
	<b>43</b>	500	98 ( $\alpha/\beta=1:99$ )
<b>68</b> 	<b>43</b>	300	91 ( $\alpha/\beta=1:99$ )
	<b>43</b>	500	65( $\alpha/\beta= 1:99$ )
<b>69</b> 	<b>49</b>		73 ( $\alpha/\beta= 1:99$ )

**NOTA:** As reacções foram levadas a cabo a 50 °C

A reacção de C-glicosilação de 2,4-dimetoxifenol (**49**) foi realizada em  $\text{CHCl}_3$  seco,  $\text{CHCl}_3$  e  $\text{H}_2\text{O}$  de forma a testar a eficácia deste material em sistemas anidros e não anidros. Através dos resultados obtidos constatou-se que a presença de água no sistema reaccional não altera significativamente os rendimentos das reacções (Tabela 1.8) o que simplifica a sua execução [45].

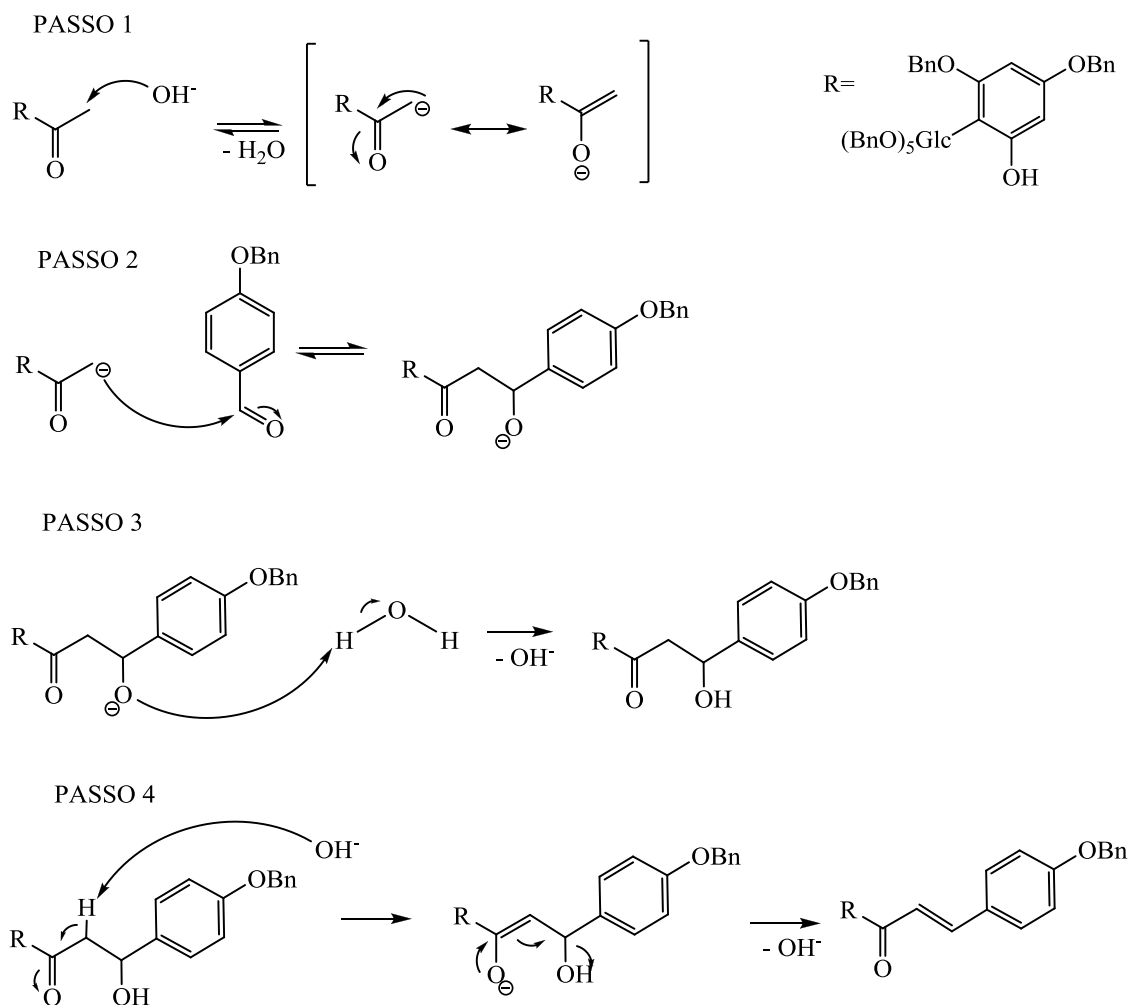
**Tabela 1.8.** Reacção de C-glicosilação de 3,4,5-trimetoxifenol na presença de Montmorillonite K-10

Solvente	Massa (%) do catalisador	Rendimento (%)
CHCl <sub>3</sub> seco	500	73 ( $\alpha/\beta$ = 1:99)
CHCl <sub>3</sub>	500	72 ( $\alpha/\beta$ = 1:99)
H <sub>2</sub> O	500	70 ( $\alpha/\beta$ = 1:99)

### 1.3.1.2 Condensação aldólica

Uma condensação aldólica é uma reacção orgânica na qual um enolato reage com um grupo carbonilo formando um  $\beta$ -hidroxialdeído ou  $\beta$ -hidroxicetona cuja desidratação dá origem a um composto de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado. Estas reacções são bastante importantes em química orgânica pois permitem formar ligações carbono-carbono a partir de compostos que possuem grupos carbonilo [46,47a]. Quando um dos componentes é um composto de carbonilo que não possui um hidrogénio  $\alpha$  e não pode sofrer auto-condensação, pois não é possível a formação do ião enolato, a reacção denomina-se condensação aldólica cruzada. Se o outro componente for uma cetona, a reacção recebe o nome de reacção de Claisen-Schmidt [47].

A reacção envolvida no 1º passo da construção da chalcona intermediária da molécula-alvo é uma reacção deste tipo (condensação de Claisen-Schmidt). No esquema 1.9 é ilustrado o mecanismo proposto para a sua formação.



**Esquema 1.9.** Mecanismo reaccional da formação da chalcona intermediária na síntese de 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína

### 1.3.1.3 Rearranjo oxidativo

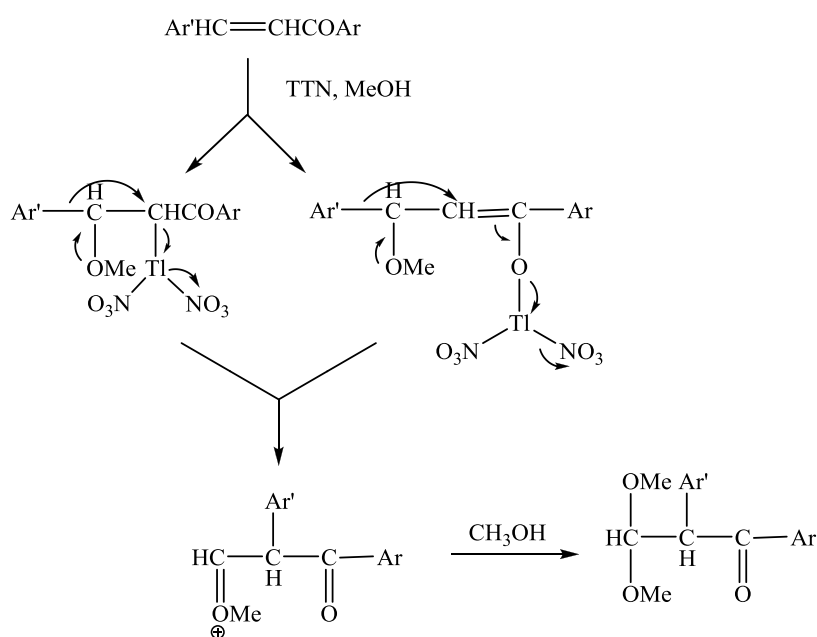
Um dos últimos passos para a síntese do composto 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína envolve um rearranjo oxidativo. Existem alguns métodos descritos na literatura embora alguns sejam mais adequados à síntese de 8-C-glicosilisoflavonas, nomeadamente a utilização de TTN [nitrato de tálio (III)] [27,48-50], DIB [(diacetoxiodo)benzeno][51] ou HTIB [(hidroxitosiliodo)benzeno] [51].

### 1.3.1.3.1 Rearranjo oxidativo com TTN

Os compostos de tálio (III) como é o caso do nitrato de tálio (III) (TTN) têm sido comumente usados como agentes oxidantes em síntese orgânica. A oxidação de fenóis com substituintes electroatractores, como por exemplo as chalconas, tem sido investigada com o intuito de desenvolver um método de síntese de isoflavonóides. No entanto, este agente tem sido, igualmente, utilizado na síntese de glicosilflavonóides e/ou glicosilisoflavonóides [50].

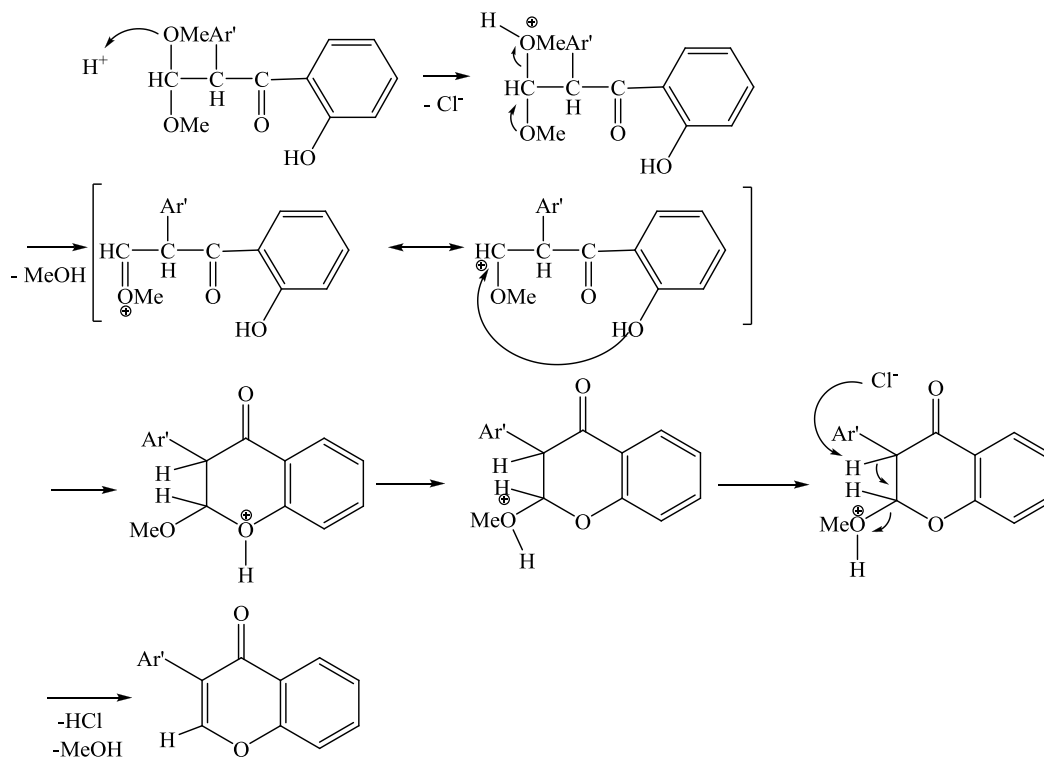
O mecanismo da reacção com fenóis foi descrito por Horie *et al* [50]. O estudo envolveu compostos como, por exemplo, 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona. Decorridos 10 minutos, os fenóis já não eram detectados por TLC mas voltavam a ser detectados quando a mistura era tratada com HCl, o que sugere uma complexação do grupo hidroxilo com o TTN.

O primeiro passo envolve a reacção de TTN e MeOH com a ligação dupla, seguida da migração do grupo aromático para o carbono adjacente, como está exemplificado no esquema 1.10. Em alternativa pode ocorrer o ataque do metanol à ligação dupla e consequente formação de um enolato de dinitrato de tálio, a partir do qual ocorre a migração do grupo aromático com formação do ião oxónio, que reage por sua vez com MeOH originando um acetal.



**Esquema 1.10.** Mecanismo proposto para o rearranjo oxidativo com TTN [52,53]

O passo seguinte inclui o fecho do anel. A eliminação de MeOH em meio ácido a partir do acetal conduz à formação de um ião oxónio, em ressonância com um ião carbénio, que sofre o ataque intramolecular dando origem a um acetal cíclico (Esquema 1.11).



**Esquema 1.11.** Mecanismo proposto para o fecho do anel em meio ácido

#### 1.3.1.3.2 Rearranjo oxidativo com HTIB

A utilização de TTN neste tipo de reacções tem as suas desvantagens, nomeadamente, o seu custo e a sua toxicidade. Assim sendo, Kawamura e os seus colaboradores propuseram em 2002 reagentes de iodo (III) supervalente como substitutos mais seguros [54].

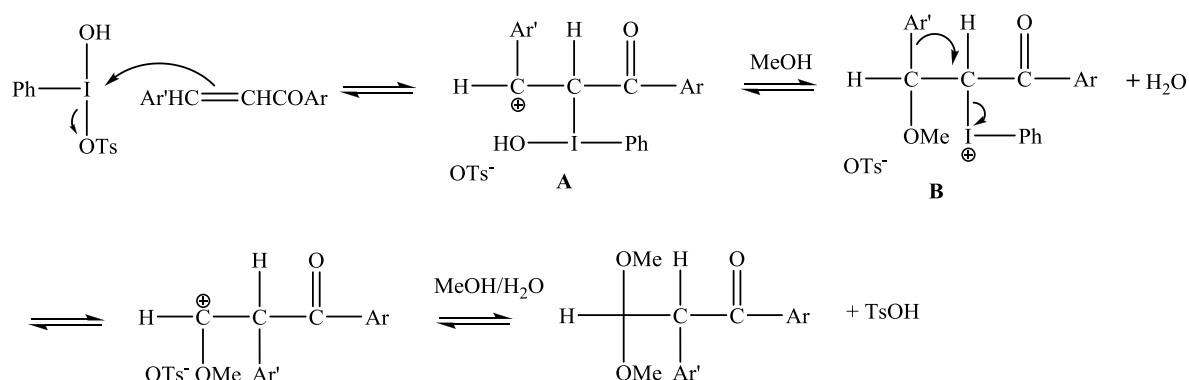
Moriarty *et al* [51] concluíram, através de um estudo realizado com diversos grupos substituintes nos anéis aromáticos, que a facilidade de formação do acetal intermediário depende, fortemente, desses substituintes. Se existir um grupo hidroxilo adjacente ao grupo carbonilo, a formação desse acetal é bastante dificultada tendo em conta que esse grupo OH faz uma ligação de hidrogénio com o carbonilo, impedindo a sua complexação com o iodo. Os substituintes benzoato (OBz) e metoxilo (OMe) são pois mais adequados, embora a desmetilação selectiva, por vezes, não seja fácil de concretizar. Por outro lado, os grupos



acetato (OAc) e metoximetilo (MOM) podem sofrer hidrólise e reacções colaterais, tornando o grupo benzoato (OBz) preferencial.

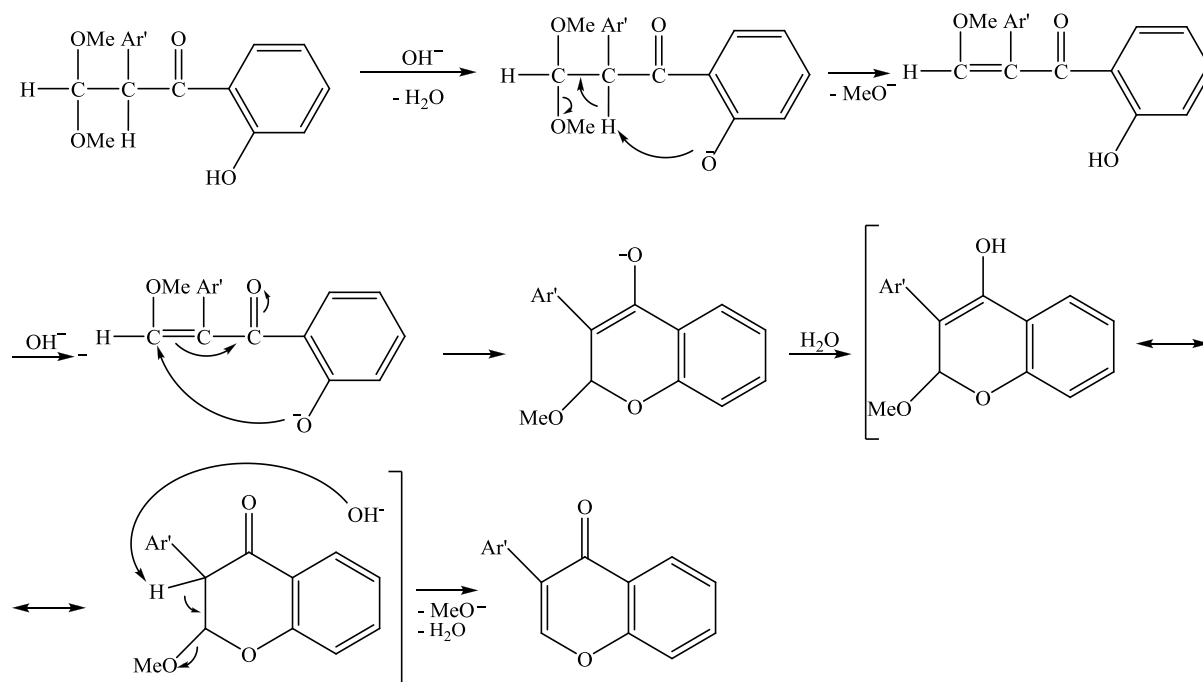
O reagente HTIB pode ser sintetizado *in situ*, por reacção de DIB com TsOH, ou obtido comercialmente. No entanto, tendo em conta que o reagente DIB é mais barato que HTIB e que o primeiro não necessita de cuidados especiais, este é frequentemente utilizado para obter *in situ* HTIB de forma a promover rearranjos oxidativos [51]. Na reacção com HTIB comercializado é necessário utilizar mais de 3 equivalentes para realizar a reacção num tempo razoável enquanto que a combinação de 1 equivalente de DIB com 2 equivalentes de TsOH é suficiente para a mesma reacção [51].

O mecanismo da reacção (Esquema 1.12) foi proposto por Moriarty *et al* [54] e envolve a formação de carbocátions intermediários com o grupo fenil(hidroxi)ionadilo (espécie **A**) e tosilatos de fenil( $\beta$ -metoxialquil)iodónio (espécie **B**). Neste mecanismo dá-se também a migração do grupo aromático bem como a formação do acetal intermediário.



**Esquema 1.12.** Mecanismo proposto para o rearranjo oxidativo com HTIB ou DIB/TsOH [54]

Após a síntese do acetal intermediário, adicionando uma solução de NaOH em H<sub>2</sub>O-MeOH sem qualquer isolamento desse mesmo intermediário, é possível obter o produto ciclizado num só passo. O mecanismo proposto para a reacção de ciclização está representado no esquema 1.13 e foi inspirado num mecanismo de desidratação em meio básico, que conduz à formação de ligações duplas conjugadas [47b].



**Esquema 1.13.** Mecanismo proposto para a formação da isoflavona em meio básico

Contudo, a reacção de ciclização para a obtenção de *C*-glicosilisoflavonóides, utilizando estes agentes oxidativos, ainda não foi descrita.

---

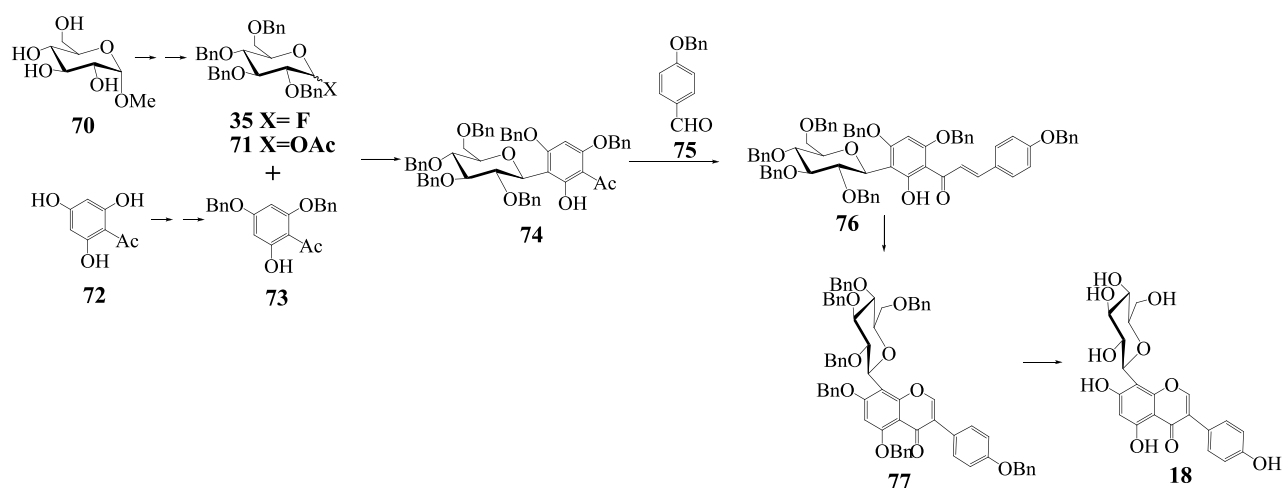
## Capítulo 2

# DISCUSSÃO DE RESULTADOS



## 2. Discussão de Resultados

O objectivo deste trabalho consistiu na síntese do composto 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína (**18**) (Esquema 2.1). Para tal, foi sintetizado o C-glucosilfenol intermediário **74** via rearranjo de Fries, sendo investigados vários dadores de glucosilo perbenzilados e utilizando 4,6-dibenziloxi-2-hidroxiacetofenona (**73**) como aceitador de glucosilo. A reacção de C-glucosilfenol **74** com *p*-benziloxibenzaldeído (**75**) originou a chalcona intermediária (**76**) que, após um rearranjo oxidativo e posterior desbenzilação, conduziu à preparação da molécula-alvo.



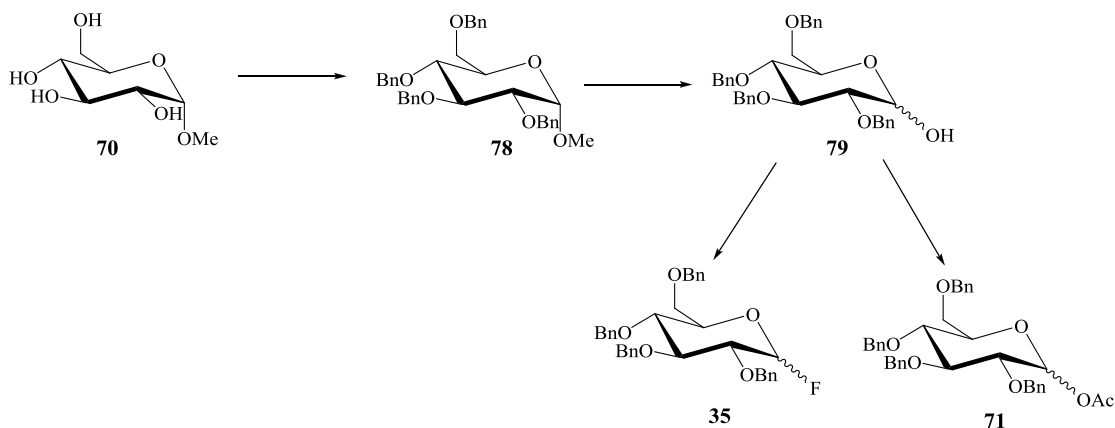
**Esquema 2.1.** Via sintética proposta para o composto 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína

A estrutura dos compostos obtidos foi confirmada através dos espectros de  $^1\text{H}$  RMN e de  $^{13}\text{C}$  RMN, recorrendo, sempre que necessário, quer a espectros bidimensionais ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMQC, HMBC), quer a análises por espectrometria de massa.

### 2.1 Síntese do dador de glucosilo

Para a síntese do composto intermediário C-glucosilado foi necessário encontrar o método mais eficaz, tendo sido testados vários activadores e fazendo variar o grupo ligado à posição anomérica. Neste contexto foi experimentada a C-glucosilação fenólica com glucósidos de metilo (**78**), açúcares com a posição anomérica desprotegida (**79**), fluoretos de glucosilo (**35**)

e derivados 1-*O*-acetilados (**71**) sintetizados a partir do glucósido de metilo (**70**) (Esquema 2.2). A sua perbenzilação e hidrólise do acetal (**78**) conduziram ao derivado **79**, cuja acetilação ou reacção com reagentes fluorados apropriados conduziu à síntese dos dadores de glucosilo mencionados.

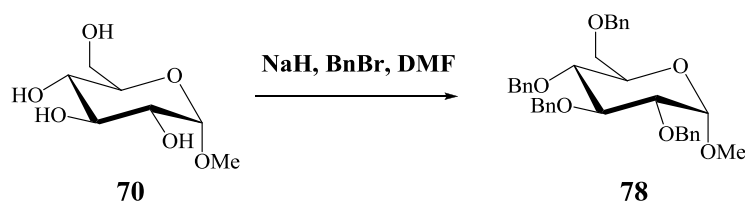


**Esquema 2.2.** Via sintética dos vários dadores de glucosilo

### 2.1.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-α-D-glucopiranosídeo de metilo (**78**)

Existem vários métodos na literatura para a síntese do composto **78** incluindo a utilização de BnCl [55], BnBr [56, 57] ou tricloroacetimidato de benzilo [58-60] como agentes alquilantes, NaH [55,57], KOH [56] ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [56,57] como bases e a reacção na presença e na ausência de solvente [57].

O método utilizado neste trabalho foi adaptado do procedimento descrito por Scott D. Taylor *et al* [57]. O composto **78** foi sintetizado a partir de α-D-glucopiranosídeo de metilo (**70**) (Esquema 2.3) utilizando NaH e BnBr em DMF, durante 18 h à temperatura ambiente. Após destruição do NaH remanescente com MeOH e remoção do DMF, o composto foi isolado por CC (10:1 Éter P./EtOAc) com um rendimento de 58 %, semelhante ao da literatura [57] mas obtido num tempo de reacção menor.

Esquema 2.3. Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo

A sua estrutura foi elucidada através de RMN (Anexo A, pág. III). No espectro de  $^1\text{H}$  RMN observa-se o sinal referente ao grupo metilo da posição anomérica a  $\delta$  3,51 e os sinais referentes aos prótons aromáticos dos 4 grupos benzilo num multiplete entre  $\delta$  7,54-7,31 integrando 20 prótons. O sinal de H-1 encontra-se a  $\delta$  4,83 na forma de dubleto com  $J_{1,2}=3,85$  Hz o que confirma tratar-se de um anómero  $\alpha$ . Recorrendo ao espectro de COSY todos os sinais dos prótons foram atribuídos (Tabela 2.1) e estão de acordo com os dados da literatura [57].

Relativamente ao espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, é possível observar o sinal do átomo de carbono do grupo metilo da posição anomérica a  $\delta$  55,37 e os sinais dos grupos fenilo e do metileno dos grupos benzilo ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) (Tabela 2.1) tendo correlação com os respectivos prótons no espectro HMQC. Os sinais dos restantes átomos de carbono foram identificados através dos espectros de HMQC e HMBC.

Tabela 2.1. Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo em  $\text{CDCl}_3$ 

Átomo n°.	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
1	4,83 ( <i>d</i> , $J_{1,2}=3,85$ Hz)	98,41
2	3,75 ( <i>dd</i> , $J_{2,3}=9,67$ Hz)	80,01
3	4,21 ( <i>t</i> , $J_{3,4}=9,25$ Hz)	82,33
4	3,90-3,78 ( <i>m</i> )	77,84
5	3,94 ( <i>ddd</i> , $J_{5,6a}=1,73$ Hz, $J_{5,6b}=3,23$ Hz)	70,23
6a, 6b	3,90-3,78 ( <i>m</i> )	68,64

**Tabela 2.1.** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo em  $\text{CDCl}_3$  (*cont.*)

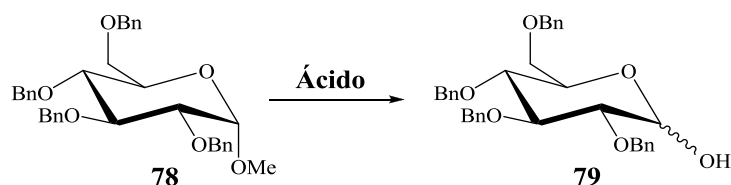
Átomo n <sup>o</sup> .	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
<b>OCH<sub>3</sub></b>	3,52 ( <i>s</i> )	55,37
	5,19; 5,17 ( <i>J</i> =11,13 Hz) <sup>a</sup>	75,97
	5,02; 4,99 ( <i>J</i> =11,26 Hz) <sup>b</sup>	
	5,04; 5,01 ( <i>J</i> =10,86 Hz) <sup>a</sup>	75,24
	4,68; 4,65 ( <i>J</i> =10,94 Hz) <sup>b</sup>	
	4,93; 4,90 ( <i>J</i> =12,21 Hz) <sup>a</sup>	73,68
	4,82; 4,79 ( <i>J</i> =12,21 Hz) <sup>b</sup>	
	4,75; 4,72 ( <i>J</i> =11,89 Hz) <sup>a</sup>	73,68
<b>CH<sub>2</sub>Ph</b>	4,62; 4,59 ( <i>J</i> =11,81 Hz) <sup>b</sup>	
		128,66; 128,60; 128,56;
		128,36; 128,19; 128,12;
		128,06; 127,90; 127,87;
		127,80
		139,99; 138,44; 138,35;
		138,10
<b>Ph</b>	7,54-7,31 ( <i>m</i> )	
<b>C<sub>q</sub> (Ph)</b>	—	

<sup>a</sup> Parte A do sistema AB; <sup>b</sup> Parte B do sistema AB

### 2.1.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosose (**79**)

Foram testados dois métodos para a síntese do composto **79** (Esquema 2.4), o primeiro com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e  $\text{AcOH}$  e o segundo com  $\text{HCl}$  e  $\text{AcOH}$ .



Esquema 2.4. Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosose

### 2.1.2.1 Desmetilação com $H_2SO_4$ e $AcOH$

O composto **79** foi obtido através de uma hidrólise do grupo metilo da posição anomérica, utilizando  $H_2SO_4$  3 M e  $AcOH$ . A reacção foi levada a cabo a uma temperatura relativamente elevada (100 °C) durante 20-24 h [61,62]. Após adição de água gelada e tolueno obteve-se um resíduo que foi, posteriormente, purificado por CC (10:1 Éter P./EtOAc). O composto foi obtido com apenas 21 % de rendimento e, como tal, procedeu-se à investigação de um método mais eficaz.

### 2.1.2.2 Desmetilação com $HCl$ e $AcOH$

A reacção do composto **78** com  $HCl$  6 M e  $AcOH$  a 80-90 °C durante 1 h, seguida da adição de hexano e água gelada, deu origem a um sólido branco de acordo com o descrito na literatura [63]. Todavia, através de TLC verificou-se a presença vestigial de um outro composto mais polar, que pode ser resultante da desbenzilacao ácida da posição primária, tal como descrito para outras reacções de compostos perbenzilados em meio fortemente ácido [55]. O composto **79** foi isolado, após remoção de todo o ácido acético e CC (6:1 Hex/EtOAc), com um rendimento de 51 %.

A análise do espectro de  $^1H$  RMN (Anexo B.1, pág VII) permitiu constatar que se tratava de uma mistura de anómeros na proporção  $\alpha/\beta=5:1$ . O sinal de H-1 $\alpha$  surge a  $\delta$  5,22 na forma de tripleto com um  $J_{1\alpha,2\alpha}=J_{1\alpha,OH}=2,75$  Hz e o sinal de H-1 $\beta$  surge integrado no multiplete a  $\delta$  4,99-4,44. No espectro de HMQC (Anexo B.4, pág. VIII) os sinais de C-1 $\alpha$  e C-1 $\beta$  surgem a  $\delta$  91,51 e 97,66, respectivamente. Chegou-se à conclusão que se tratam de sinais referentes aos átomos de carbono anoméricos pois os sinais desses carbonos em *O*-glicósidos surgem nesta gama de valores (átomos de carbono acetálicos).

A um desvio químico  $\delta$  3,12 surge o sinal referente ao protão do grupo OH anomérico, sendo confirmado pela sua correlação com H-1 $\alpha$  no espectro de COSY (Anexo B.3, pág. VII). O sinal de OH do anómero  $\beta$  surge a  $\delta$  3,40. O desvio químico dos sinais de C-2 $\alpha$  e de C-2 $\beta$ , cujos protões correspondentes apresentam sinais integrados no multipeto a  $\delta$  3,72-3,52, foi atribuído recorrendo aos espectros de HMQC e HMBC (Anexo B.5, pág. IX) bem como as restantes atribuições.

**Tabela 2.2.** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosose em  $\text{CDCl}_3$

Átomo n $^\circ$ .	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
1 $\alpha$	5,22 ( <i>t</i> , $J_{1\alpha,2\alpha}=J_{1\alpha,\text{OH}}=2,75$ Hz)	91,51
1 $\beta$	4,99-4,44 ( <i>m</i> )	97,66
2 $\alpha$	3,72-3,52 ( <i>m</i> )	80,13
2 $\beta$	3,72-3,52 ( <i>m</i> )	84,75
3 $\alpha$	3,97 ( <i>t</i> , $J_{3\alpha,4\alpha}=9,29$ Hz)	81,92
3 $\beta$	3,98 ( <i>t</i> , $J_{3\beta,4\beta}=9,29$ Hz)	83,27
4 $\alpha$	3,72-3,52 ( <i>m</i> )	77,84
4 $\beta$	3,72-3,52 ( <i>m</i> )	77,96
5 $\alpha$	4,03 ( <i>ddd</i> , $J_{5\alpha,6\alpha\alpha}=2,33$ Hz, $J_{5\alpha,6\beta\alpha}=3,61$ Hz; $J_{4\alpha,5\alpha}=9,98$ Hz)	70,46
5 $\beta$	3,72-3,52 ( <i>m</i> )	70,46
6a,b $_{\alpha,\beta}$	3,72-3,52 ( <i>m</i> )	68,71 <sup>a</sup>
		69,04 <sup>b</sup>
OH $_{\alpha}$	3,12 ( <i>s</i> )	—
OH $_{\beta}$	3,40 ( <i>s</i> )	—

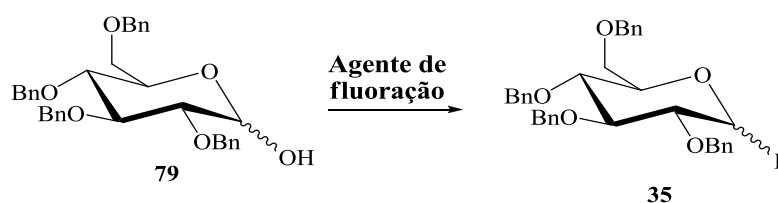
**Tabela 2.2** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosose em  $\text{CDCl}_3$  (cont.)

Átomo n <sup>o</sup> .	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
$\text{CH}_2\text{Ph}_{\alpha,\beta}$	4,99-4,44 (m)	75,93 <sup>a</sup> ; 75,23 <sup>ab</sup> ; 73,71 <sup>a</sup> ; 73,46 <sup>a</sup> ; 75,90 <sup>b</sup> ; 74,96 <sup>b</sup> ; 73,71 <sup>b</sup>
$\text{Ph}_{\alpha,\beta}$	7,36-7,11 (m)	128,54; 128,47; 128,44; 128,40; 128,19; 128,09; 128,01; 127,97; 127,91; 127,84; 127,75; 127,67; 127,63
$\text{C}_{q,\alpha}(\text{Ph})$	—	138,83; 138,33; 138,01; 138,00
$\text{C}_{q,\beta}(\text{Ph})$	—	138,67; 138,48; 138,10; 137,95

<sup>a</sup> Sinais pertencentes ao anômero  $\alpha$ ; <sup>b</sup> Sinais pertencentes ao anômero  $\beta$

### 2.1.3 Síntese de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**35**)

Para a síntese de **35** (Esquema 2.5) foram utilizados três agentes diferentes de forma a obter os melhores resultados possíveis. Foram eles o Selectfluor®, o complexo HF-py e o DAST.

**Esquema 2.5.** Síntese de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo

### 2.1.3.1 Reacção com Selectfluor®

Em 1997 Wong e os seus colaboradores [65-67] utilizaram Selectfluor® (Figura 2.1, **80**) pela primeira vez para a síntese de fluoretos de glicosilo. A transformação do composto **79** no fluoreto de glucosilo **35** foi investigada na presença de  $\text{SMe}_2$  e Selectfluor® à temperatura ambiente durante 15 min como descrito na literatura [64-66]. Contudo, a reacção não foi bem sucedida, pois detectou-se por TLC a formação de uma quantidade vestigial do composto, sendo o material de partida maioritário na mistura. Prolongou-se o tempo de reacção mas sem sucesso e, como tal, rejeitou-se este método para a síntese do composto pretendido.

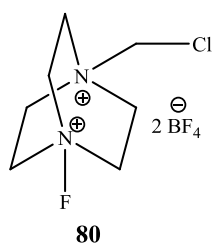


Figura 2.1. Estrutura de Selectfluor® [65]

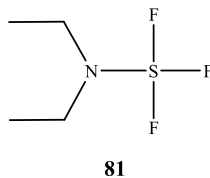
### 2.1.3.2 Reacção com $\text{HF-py}$

Outro método descrito na literatura consiste na utilização do complexo  $(\text{HF})_x\text{-py}$  [poli(hidrogenofluoreto) de piridínio] [64,67]. Neste método o composto **79** foi colocado a reagir com este complexo a 0 °C durante 9 h. Ao fim desse tempo recuperou-se, através de purificação por CC, o material de partida na totalidade. Mais uma vez a síntese do composto **35** não foi bem sucedida. Assim, recorreu-se ao método mais conhecido para sintetizar fluoretos de glicosilo, utilizando DAST como agente de fluoração.

### 2.1.3.3 Reacção com DAST

Como os métodos anteriormente descritos falharam na síntese do fluoreto de glucosilo, recorreu-se ao método tradicional da preparação deste tipo de compostos, com a utilização de DAST (trifluoreto de dietilaminoxofre) (Figura 2.2, **81**) que substitui os grupos hidroxilo por fluoretos. Segundo Posner *et al* [64] a razão  $\alpha/\beta$  depende do tipo de solvente utilizado. De acordo com esta informação procedeu-se à reacção mencionada com DCM a

-30 °C durante 10 min e posteriormente à t.a durante 30 min, obtendo-se o composto **35** com um rendimento de 23 % ( $\alpha/\beta = 1:2$ ) e com THF com um rendimento de 12 % ( $\alpha/\beta = 1:4$ ), após purificação por CC (10:1 Hex/EtOAc).



**Figura 2.2.** Estrutura de DAST

O composto **35** foi caracterizado por  $^1\text{H}$  RMN (Anexo C.1, pág. XI) onde se verificou o aparecimento de um sinal do próton anomérico como dubleto duplo devido ao acoplamento  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  e com H-2, tendo o primeiro uma constante de acoplamento característica na gama dos 50 Hz enquanto a constante de acoplamento  $J_{1,2}$  é muito menor quando comparada à anterior (Tabela 2.3) [68].

O sinal de H-1 $\alpha$  surge a  $\delta$  5,67 na forma de dubleto duplo ( $J_{1\alpha,2\alpha}=2,52$  Hz e  $J_{1\alpha,\text{F}}=53,21$  Hz) e o de H-1 $\beta$  a  $\delta$  5,36 também na forma de dubleto duplo ( $J_{1\beta,2\beta}=6,63$  Hz,  $J_{2\beta,\text{F}}=52,63$  Hz). Através do espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (Anexo C.3, pág. XII) foi possível identificar também os sinais de H-2 $\alpha$  ( $\delta$  3,65, dd,  $J_{2\alpha,3}=9,67$  Hz) e H-2 $\beta$  ( $\delta$  3,70) que está incluído num multiplete ( $\delta$  3,88-3,67). Através do mesmo espectro foram feitas as devidas correlações e identificados os sinais dos restantes prótons.

Devido ao acoplamento  $^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F}$  o sinal de C-1 de ambos os anómeros surge como um dubleto. O sinal de C-1 $\alpha$  surge a  $\delta$  105,69 com  $J_{\text{C-1}\alpha,\text{F}}=227,77$  Hz e o de C-1 $\beta$  a  $\delta$  109,98 com  $J_{\text{C-1}\beta,\text{F}}=215,93$  Hz. As correlações observadas por HMQC (Anexo C.4, pág. XII) permitiram atribuir os sinais de C-3, C-5 e C-6 para o anómero  $\alpha$ . No espectro de HMBC (Anexo C.5, pág. XIII) observam-se correlações entre o sinal do próton H-1 $\alpha$  com o do C-2 $\alpha$  e C-3 $\alpha$  bem como entre a ressonância de H-1 $\beta$  e as de C-2 $\beta$  e C-3 $\beta$ . O sinal do próton H-3 tem uma correlação com o do C-4, sendo assim possível a sua atribuição.

Na tabela 2.3 estão listados os valores dos desvios químicos dos sinais dos prótons e carbonos referentes ao composto **35**.

Tabela 2.3. Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosilo em  $\text{CDCl}_3$ 

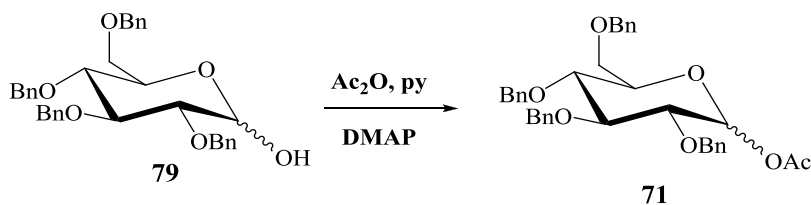
Átomo n°.	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
$1_\alpha$	5,67 ( <i>dd</i> , $J_{1\alpha,2\alpha}=2,52$ Hz, $J_{1\alpha,\text{F}}=53,21$ Hz)	105,69 ( <i>d</i> , $J_{\text{C-}1\alpha,\text{F}}=215,93$ Hz)
$1_\beta$	5,36 ( <i>dd</i> , $J_{1\beta,2\beta}=6,63$ Hz, $J_{1\beta,\text{F}}=52,63$ Hz)	109,98 ( <i>d</i> , $J_{\text{C-}1\alpha,\text{F}}=227,77$ Hz)
$2_\alpha$	3,65 ( <i>dd</i> , $J_{2\alpha,3}=9,67$ Hz)	72,76 ( <i>d</i> , 5,16 Hz)
$2_\beta$	3, 88-3,67 (m)	74,54 ( <i>d</i> , $J=2,20$ Hz)
$3_\alpha$	4,10 ( <i>t</i> , $J_{3,4}=9,38$ Hz)	81,66; 81,52; 81,45
$3_\beta$	3, 88-3,67 (m)	
$4_\alpha$	3, 88-3,67 (m)	79,37 ( <i>d</i> , $J=24,87$ Hz)
$4_\beta$		83,53 ( <i>d</i> , $J=11,38$ Hz)
$5_\alpha$	4,08-4,04 (m)	72,76 ( <i>d</i> , $J=5,16$ Hz)
$5_\beta$	3, 88-3,67 (m)	73,60 ( <i>d</i> , $J=2,49$ Hz)
$6\text{a}, 6\text{b}_\alpha$	3, 88-3,67 (m)	67,89 ( <i>s</i> )
$6\text{a}, 6\text{b}_\beta$		68,40 ( <i>s</i> )
$\text{CH}_2\text{Ph}_\alpha$		76,70; 75,94;
	5,09-4,56 (m)	75,28; 74,88
$\text{CH}_2\text{Ph}_\beta$		76,98; 75,57;
		75,10; 73,67

**Tabela 2.3** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosilo em  $\text{CDCl}_3$  (cont.)

Átomo n <sup>o</sup> .	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
<b>Ph<sub><math>\alpha,\beta</math></sub></b>	7,47-7,24 (m)	128,66; 128,56;
		128,53; 128,27;
		128,17; 128,13;
		128,06; 128,04;
		128,01; 127,96;
		127,92; 127,94;
		127,85
<b>C<sub>q,<math>\alpha,\beta</math></sub> (Ph)</b>	—	138,55; 138,35;
		138,05; 137,95;
		137,95; 137,92;
		137,79; 137,76

#### 2.1.4 Síntese de 1-*O*-acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosose (**71**)

O composto **71** foi obtido através da acetilação do composto **79** com  $\text{Ac}_2\text{O}$  e piridina à temperatura ambiente durante 30 min, na presença de DMAP (Esquema 2.6). Após purificação por CC (6:1 Éter P./EtOAc) o composto foi isolado com um rendimento de 96 %.

**Esquema 2.6.** Síntese de 1-*O*-acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosose

Através de experiências de  $^1\text{H}$  RMN (Anexo D.1, pág. XV) verificou-se que se tratava de uma mistura  $\alpha/\beta$  numa proporção de 4:1. Os sinais de H-1 $\alpha$  e de H-1 $\beta$  apresentam-se como

dubletos e encontram-se a  $\delta$  6,46 com um  $J_{1\alpha,2\alpha}=3,32$  Hz e a  $\delta$  5,68 com  $J_{1\beta,2\beta}=8,13$  Hz, respectivamente.

Os sinais de H-2 $\alpha$  e H-2 $\beta$  estão incluídos num multipeto mas, através do espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (Anexo D.3, pág. XVI) é possível verificar que se encontram a  $\delta$  3,74 e 3,65, respectivamente, de acordo com as suas correlações com os respectivos prótons anoméricos. Estes sinais estão, no entanto, incluídos num multipeto a  $\delta$  3,82-3,61.

O sinal do grupo acetilo encontra-se a  $\delta$  2,20 no caso do anómero  $\alpha$  e a  $\delta$  2,12 no caso do anómero  $\beta$  no espectro de próton.

Relativamente ao espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (Anexo D.2, pág. XV) do composto **71**, foi possível identificar os sinais dos carbonos anoméricos dos anómeros  $\alpha$  e  $\beta$  a  $\delta$  90,04 e 94,08, respectivamente. Os restantes sinais foram atribuídos recorrendo aos espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN, HMQC (Anexo D.4, pág. XVI) e HMBC (Anexo D.5, pág. XVII). Por exemplo, as correlações dos prótons anoméricos foram úteis para atribuir os sinais dos carbonos C-2 $\alpha$  e C-2 $\beta$  a  $\delta$  78,86 e 75,08, respectivamente.

Recorrendo aos espectros de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMQC e HMBC, foi possível fazer a atribuição dos restantes sinais (Tabela 2.4).

**Tabela 2.4** – Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-*O*-acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosose em  $\text{CDCl}_3$

Átomo n°.	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
<b>1<math>\alpha</math></b>	6,46 ( <i>d</i> , $J_{1\alpha,2\alpha}=3,32$ Hz)	90,04
<b>1<math>\beta</math></b>	5,69 ( <i>d</i> , $J_{1\beta,2\beta}=8,13$ Hz)	94,08
<b>2<math>\alpha</math></b>	3,84-3,65 ( <i>m</i> )	78,86
<b>2<math>\beta</math></b>		75,08
<b>3<math>\alpha</math></b>	4,03 ( <i>t</i> , $J_{3\alpha,4\alpha}=9,27$ Hz)	81,71
<b>3<math>\beta</math></b>	3,84-3,65 ( <i>m</i> )	81,09
<b>4<math>\alpha</math></b>	3,84-3,65 ( <i>m</i> )	77,24
<b>4<math>\beta</math></b>		76,97

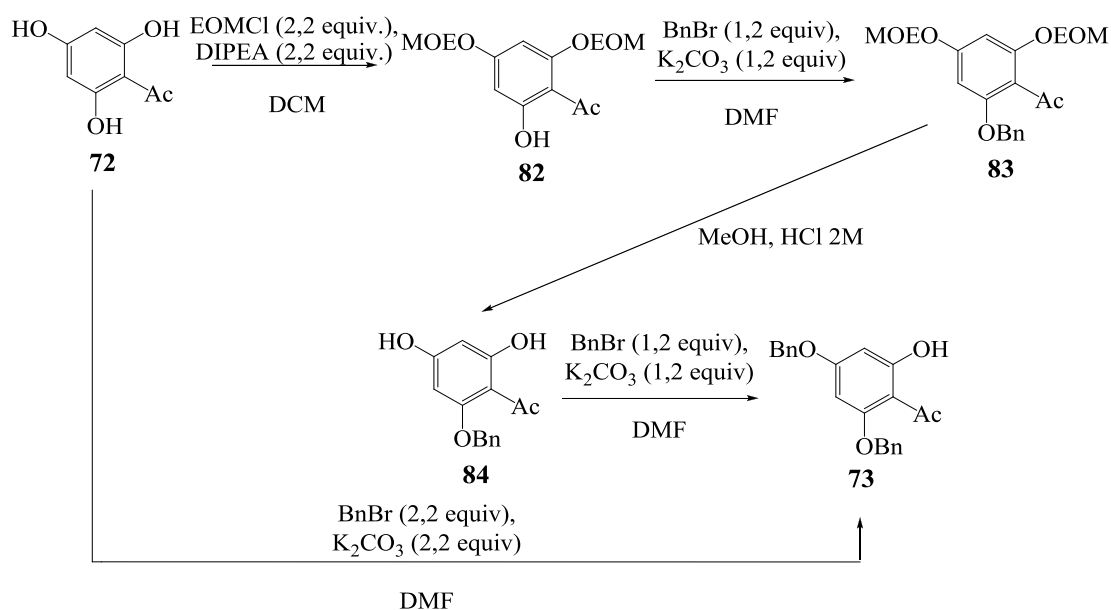


**Tabela 2.4.** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-*O*-acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosose em  $\text{CDCl}_3$  (cont.)

Átomo n <sup>o</sup> .	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
<b>5<sub><math>\alpha</math></sub></b>	3,97-3,93 (m)	72,86
<b>5<sub><math>\beta</math></sub></b>	3,84-3,65 (m)	84,85
<b>6a, 6b<sub><math>\alpha,\beta</math></sub></b>	3,84-3,65 (m)	68,11
<b>OCH<sub>3</sub> <sub><math>\alpha</math></sub></b>	2,20 (s)	21,20
<b>OCH<sub>3</sub> <sub><math>\beta</math></sub></b>	2,12 (s)	21,15
<b>C, C=O<sub><math>\alpha</math></sub></b>	—	169,52
<b>C, C=O<sub><math>\beta</math></sub></b>	—	169,37
<b>CH<sub>2</sub>Ph<sub><math>\alpha</math></sub></b>	5,05-4,53 (m)	75,80; 75,51;
		75,10; 73,26
<b>CH<sub>2</sub>Ph<sub><math>\beta</math></sub></b>		75,75; 75,36;
		73,60; 73,57
<b>Ph<sub><math>\alpha,\beta</math></sub></b>	7,42-7,20 (m)	128,55; 128,47;
		128,43; 128,03;
		127,95; 127,91;
		127,89; 127,83;
		127,77; 127,72
<b>C<sub>q</sub> <sub><math>\alpha,\beta</math></sub> (Ph)</b>	—	138,67; 138,41;
		138,14; 138,04;
		137,91; 137,83;
		137,63

## 2.2 Síntese do aceitador de glucosilo

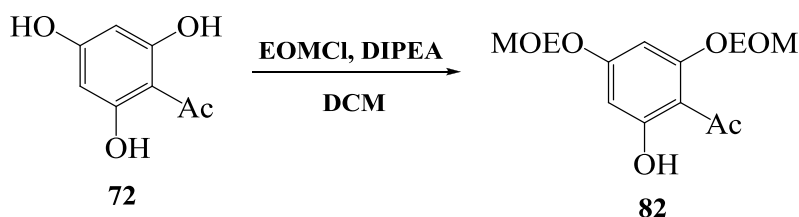
O aceitador de glucosilo utilizado na síntese do intermediário C-glicosilado foi o 4,6-dibenziloxi-2-hidroxiacetofenona (**73**, Esquema 2.7) A sua síntese foi conseguida utilizando o método descrito por Kumazawa *et al* [69]. Contudo, como envolve vários passos de protecção/desprotecção, a síntese deste composto num só passo foi investigada e desenvolvida com sucesso neste trabalho.



Esquema 2.7. Via sintética para o aceitador de glucosilo fenólico

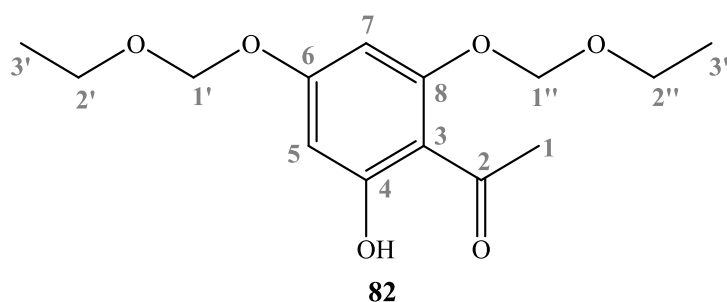
### 2.2.1 Síntese de 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona (**82**)

A síntese do composto **82** (Esquema 2.8) envolveu a protecção de dois grupos hidroxilo com grupos EOM, utilizando DIPEA como base sendo o solvente DCM. A reacção decorreu, inicialmente, a 0 °C e em seguida à t.a durante 45 min. Após este período a base foi neutralizada e o produto foi isolado através de CC (10:1 Hex/EtOAc) com um rendimento de 54 %. A estrutura e pureza do composto **82** foram confirmadas por <sup>1</sup>H RMN.



**Esquema 2.8.** Síntese do composto 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona

Na figura 2.3 indica-se a numeração atribuída aos átomos do composto **82** visando uma maior simplicidade na descrição dos espectros de RMN e uma mais fácil leitura das tabelas que se seguem.



**Figura 2.3.** Numeração dos átomos do composto 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona

O sinal do próton do grupo OH surge a  $\delta$  13,73 (Tabela 2.5, pág. 51) comprovando a ocorrência de ligação de hidrogénio com o grupo carbonilo vizinho. Através da experiência de HMBC (Anexo E.5, pág. XXI) é possível verificar que este sinal tem correlação com o carbono do grupo carbonilo, tal como seria de esperar.

Analisando o espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Anexo E.1, pág. XIX) é possível observar 2 sinais a  $\delta$  6,22 e 6,25 correspondentes aos prótons H-5 e H-7. Pelo espectro de HMBC é possível observar a correlação do próton do grupo OH com o carbono C-5, permitindo atribuir o sinal de H-5 a  $\delta$  6,25 por HMQC (Anexo E.4, pág. XX).

No espectro de próton foi, também, possível observar os sinais referentes aos grupos EOM ( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) a  $\delta$  5,19 e 5,27 referentes aos prótons H-1' e H-1'' (singuletos), a  $\delta$  3,71 e 3,74 referentes aos prótons H-2' e H-2'' (quartetos) e a  $\delta$  1,19 e 1,23 referentes aos prótons H-3' e H-3'' (tripleto). Com a ajuda do espectro de HMBC foi possível diferenciar os vários sinais. H-1'' apresenta correlação com C-3, portanto os sinais a  $\delta$  5,19 e 5,27 dizem respeito a H-1' e H-1'', respectivamente. Considerando um possível (ligeiro) efeito

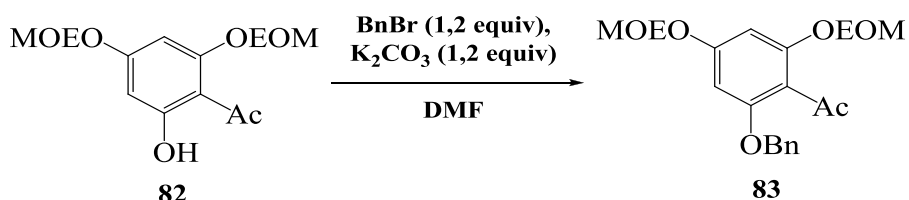
anisotrópico do grupo carbonilo nos prótons H-1'', H-2'' e H-3'', prevê-se que os valores de desvios químicos do grupo EOM'' sejam ligeiramente superiores aos do grupo EOM'.

O próton OH-4 tem correlação, no espectro de HMBC, com o sinal de C-5 e com os sinais a  $\delta$  166,73, e 106,74, respectivamente C-4 e C-3 e com menor intensidade com os sinais a  $\delta$  203,17, 163,62 (C-2 e C-6, respectivamente). A diferenciação dos sinais de C-4 e C-6 foi feita tendo em consideração que os sinais de H-5 e H-7 têm, ambos, correlação com C-6 mas, apenas o H-5 possui correlação com C-4. O sinal de H-7 tem também correlação com C-8.

Recorreu-se aos espectros de HMQC e em particular ao de HMBC para atribuir os sinais dos átomos de carbono quaternários. Desta forma, foram atribuídos todos os sinais dos prótons e carbonos do composto **82** e, encontram-se listados na tabela 2.5 (pág. 51).

### 2.2.2 Síntese de 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona (**83**)

A benzilação do grupo hidroxilo do composto **82** (Esquema 2.9), com BnBr e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DMF, originou o composto **83**. A reacção decorreu durante 3 h a 80 °C sendo a base neutralizada, posteriormente e o DMF removido sob vácuo. O composto, após purificação por CC (10:1 Hex/EtOAc) foi isolado com um rendimento de 87 %.



Esquema 2.9. Síntese do composto 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona

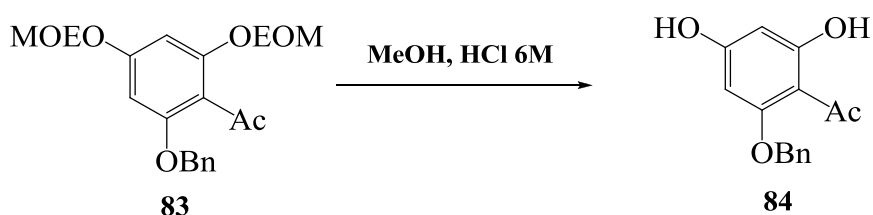
Através do espectro de <sup>1</sup>H RMN (Anexo F.1, pág. XXIII) foi confirmada a estrutura do produto da reacção pois foram observados os sinais referentes ao grupo benzilo: um multiplete entre  $\delta$  7,39 e 7,27 (prótons aromáticos) e um singuleto a  $\delta$  5,05 devido ao grupo metileno (CH<sub>2</sub>Ph) (Tabela 2.5, pág. 51).

A atribuição dos sinais foi feita utilizando a mesma numeração dos átomos que no composto **82**. A maioria dos sinais foi atribuída recorrendo ao espectro de HMBC (Anexo F.5, pág. XXV). Tal como no composto **82**, os sinais do grupo EOM'' (prótons e carbonos) também

se encontram a desvios químicos ligeiramente superiores que os do grupo EOM'. A correlação HMBC do grupo metileno do benzilo com C-4 permite identificar o sinal deste carbono a  $\delta$  156,79 e a correlação deste átomo de carbono com H-5, permite também, por HMQC (Anexo F.4, pág. XIV), identificar C-5. Por sua vez H-5 apresenta correlação com C-3 ( $\delta$  116,08), C-6 ( $\delta$  159,74) e C-7 ( $\delta$  96,42). H-7, obtido através da correlação HMQC, apresenta uma correlação HMBC com C-8. Através dos espectros de HMBC, HMQC e  $^{13}\text{C}$  (Anexo F.2, pág. XXIII) foi assim possível atribuir inequivocamente os sinais dos vários átomos de carbono existentes no composto **83**.

### 2.2.3 Síntese de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona (**84**)

O composto **84** foi sintetizado (Esquema 2.10) através de uma hidrólise dos grupos EOMs do composto **83** utilizando uma mistura de HCl 6M e MeOH. A mistura reaccional foi colocada em refluxo durante 1 h e após este período o composto começou a precipitar na forma de cristais, tendo sido isolado com um rendimento de 91 % após arrefecimento da mesma.



Esquema 2.10. Síntese de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona

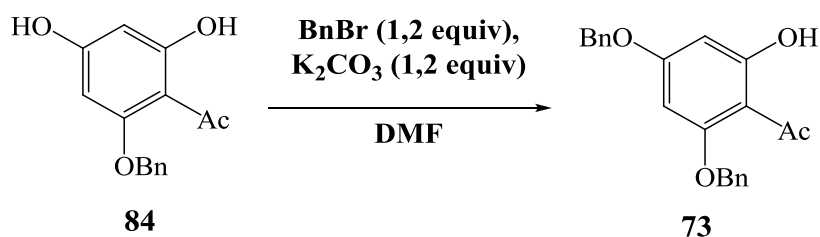
A estrutura do composto **84** foi confirmada através de experiências de RMN (Tabela 2.5, pág. 51). Foi possível observar no espectro de próton (Anexo G.1, pág. XXVII) os sinais referentes aos 2 grupos hidroxilo a  $\delta$  13,97 e 9,51, sendo o sinal com o desvio químico mais elevado referente ao próton OH-8, devido à formação de uma ligação de hidrogénio. O segundo valor de desvio químico é relativo ao sinal de OH-6.

No espectro de HMBC (Anexo G.5, pág. XXIX) observa-se uma correlação dos prótons do grupo metileno de  $\text{CH}_2\text{Ph}$  com os átomos de carbono CH do fenilo, com o seu carbono quaternário bem como com C-4 a  $\delta$  163,73. A correlação deste átomo com um sinal a  $\delta$  6,14 permite identificá-lo como sendo o sinal de H-5, obtendo-se por HMQC (Anexo G.4, pág. XXVIII) a ressonância de C-5 a  $\delta$  92,99 e por HMBC o sinal de C-6 ( $\delta$  166,83). Podem-se ainda verificar as correlações do próton OH-8 com sinais a  $\delta$  168,33 (C-8), 166,83 (C-6, de

menor intensidade), 106,83 (C-3) e 96,86 (C-7). A partir deste último, por HMQC, obteve-se o sinal de H-7 a  $\delta$  5,98. Os valores dos desvios químicos obtidos estavam em plena concordância com os dados da literatura [69].

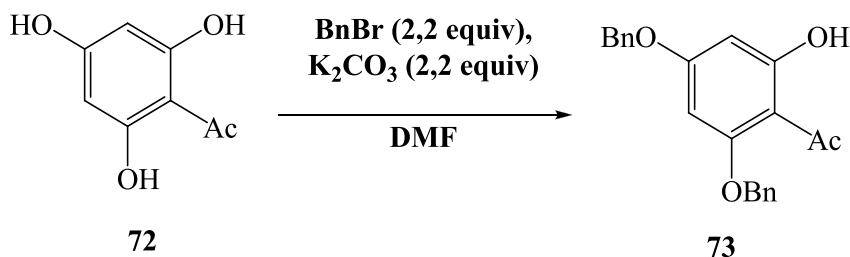
#### 2.2.4 Síntese de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (**73**)

A síntese do composto 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (**73**, Esquema 2.11) foi, inicialmente, levada a cabo a partir do composto **84** utilizando BnBr e  $K_2CO_3$  em DMF. A reacção foi realizada à temperatura ambiente durante 2 h. Após neutralização da base e remoção de DMF, o resíduo orgânico foi purificado por CC (10:1 Hex/EtOAc) obtendo-se o produto final com um rendimento de 85 %.



**Esquema 2.11.** Síntese de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona a partir do composto **84**

No entanto, utilizando somente 2,2 equivalentes de BnBr e de  $K_2CO_3$  foi possível sintetizar o composto **73** directamente a partir do composto **72** (Esquema 2.12). O método de isolamento foi semelhante ao utilizado anteriormente e o composto **73** foi isolado com um rendimento de 69 %. Apesar do rendimento desta reacção ser inferior ao rendimento global do método anterior (79 %) a partir do composto **84**, esta síntese tornou-se mais viável considerando um menor gasto de reagentes nos passos de protecção/desprotecção e solventes nos passos de purificação.



**Esquema 2.12.** Síntese de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona a partir do composto **72**.

A estrutura do composto **73** (Tabela 2.5, pág. 51) foi confirmada por RMN. No espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Anexo H.1, pá. XXXI) observa-se o sinal do grupo hidroxilo adjacente ao grupo carbonilo a  $\delta$  14,17 e, também, os sinais referentes ao fenilo dos grupos benzilo a  $\delta$  7,37-7,29, que integram 10 prótons e ao grupo metileno a  $\delta$  5,08 e 5,09. Estes dados sugerem que se trata do composto dibenzilado. Contudo só uma análise mais detalhada permite a confirmação da estrutura e, para tal, os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN (Anexo H.2, pág. XXXI), HMQC (Anexo H.4, pág. XXXII) e HMBC (Anexo H.5, pág. XXXIII) são de extrema importância.

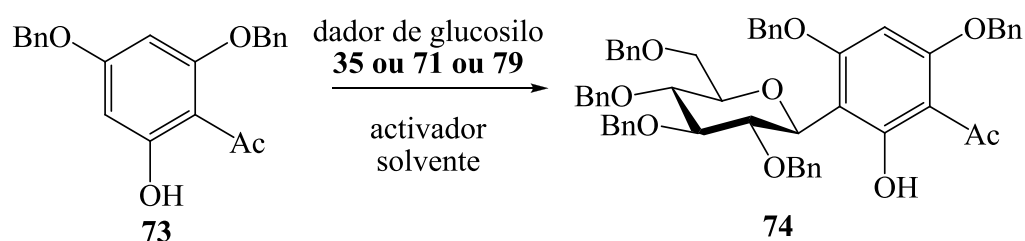
No espectro de HMBC verifica-se que OH-8 possui correlação com C-8 a  $\delta$  167,63 e com C-7 a  $\delta$  94,78, a partir do qual se reconhece H-7 a  $\delta$  6,22, no espectro de HMQC. A correlação HMBC de H-7 com C-6 a  $\delta$  165,14 e com C-5 a  $\delta$  92,36 permite identificar por HMQC H-5 a  $\delta$  6,15 e por HMBC C-4 a  $\delta$  162,05 a partir de H-5.

Os dados mencionados acima estão de acordo com a literatura [69,70].

## 2.3 C-Glicosilação

### *Síntese de 5-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (74)*

Para a síntese do composto **74**, resultante da reacção de C-glicosilação do composto **73** (Esquema 2.13), foram testados diversos activadores, nomeadamente  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , TMSOTf,  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$  e  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . Os dadores de glucosilo foram escolhidos de acordo com o activador utilizado. A razão molar entre o dador de glucosilo e o aceitador de glucosilo foi sempre de 1:2.

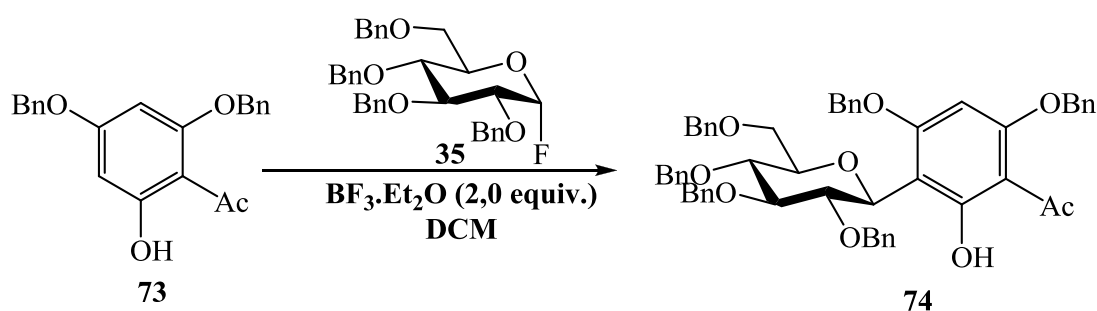


**Esquema 2.13.** Via sintética do composto 5-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona

### 2.3.1 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como activador

Os dadores de glicosilo mais comuns na C-glicosilação de fenóis utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como activador são os fluoretos de glicosilo. A C-glicosilação do composto **73** (Esquema 2.14) na presença deste activador e do referido dador de glucosilo (**35**) foi investigada, utilizando dois procedimentos diferentes. No primeiro, o dador e o aceitador de glucosilo foram dissolvidos em DCM seco a  $-78^\circ\text{C}$ , na presença de MS 4Å.

Em seguida, a temperatura foi aumentada gradualmente (30 min a  $-42^\circ\text{C}$ , 30 min a  $-20^\circ\text{C}$ , 30 min a  $0^\circ\text{C}$  e por fim 1 h à t.a), tal como descrito por Kumazawa *et al* em 2001 [69].



**Esquema 2.14.** Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como activador

O composto **74** foi isolado com um rendimento de apenas 15 %, embora se tenham obtido várias fracções onde o composto se encontrava presente, as quais apresentavam uma elevada complexidade. No segundo procedimento os compostos **35** e **73** foram também dissolvidos em DCM seco na presença de MS 4Å a  $-20^\circ\text{C}$  durante 2 h e em seguida a mistura foi deixada em agitação durante 1 h à t.a, utilizando o método descrito por Kumazawa *et al* em 1995 [25]. O composto **74** foi, então, isolado por CC (10:1 Éter P./EtOAc) com um rendimento de 35 % através deste segundo procedimento e a quantidade de fracções impuras foi relativamente menor do que as obtidas pelo método anterior.

### 2.3.2 TMSOTf como activador

O activador TMSOTf é um dos activadores mais utilizados e, tal como mencionado anteriormente, existem vários dadores de glicosilo que podem ser utilizados. Foram testados



Tabela 2.5 Dados de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **82**, **83**, **84** e **73**

Átomo n.º	Desvio químico $\delta$ (ppm) e multiplicidade dos sinais indicada entre parêntesis.							
	<b>82</b>		<b>83</b>		<b>84</b>		<b>73</b>	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
<b>1</b>	2,64 ( <i>s</i> )	32,99	2,48 ( <i>s</i> )	32,58	2,52 ( <i>s</i> )	33,38	2,61 ( <i>s</i> )	33,41
<b>2</b>	–	203,17	–	201,65	–	203,50	–	203,21
<b>3</b>	–	106,74	–	116,08	–	106,20	–	106,34
<b>4</b>	13,73 ( <i>s</i> , OH)	166,73	–	156,79	–	163,73	–	162,05
<b>5</b>	6,22 ( <i>d</i> )	96,92	6,39 ( <i>d</i> )	95,12	6,14 ( <i>d</i> )	92,99	6,15 ( <i>d</i> )	92,36
<b>6</b>	–	163,62	–	159,74	9,51 ( <i>s</i> , OH)	165,65	–	165,14
<b>7</b>	6,25 ( <i>d</i> )	94,02	6,53 ( <i>d</i> )	96,42	5,98 ( <i>d</i> )	96,86	6,22 ( <i>d</i> )	94,78
<b>8</b>	–	160,51	–	155,49	13,97 ( <i>s</i> , OH)	168,33	14,17 ( <i>s</i> )	167,63
<b>1'</b>	5,19 ( <i>s</i> )	92,70	5,18 ( <i>s</i> )	93,14	–	–	–	–
<b>2'</b>	3,71 ( <i>q</i> )	64,72	3,68 ( <i>q</i> )	64,33 <sup>a</sup>	–	–	–	–
<b>3'</b>	1,19 ( <i>t</i> )	15,02	1,19 ( <i>t</i> )	15,06 <sup>b</sup>	–	–	–	–
<b>1''</b>	5,27 ( <i>s</i> )	93,15	5,18 ( <i>s</i> )	93,46	–	–	–	–
<b>2''</b>	3,74 ( <i>q</i> )	65,01	3,69 ( <i>q</i> )	64,52 <sup>a</sup>	–	–	–	–
<b>3''</b>	1,22 ( <i>t</i> )	15,02	1,20 ( <i>t</i> )	15,10 <sup>b</sup>	–	–	–	–

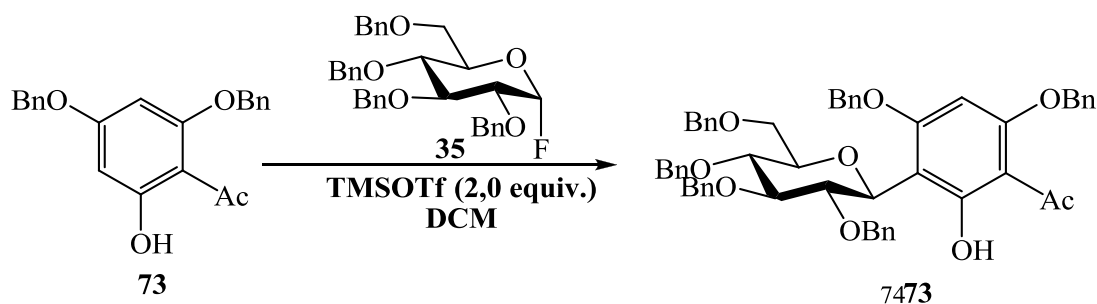
Tabela 2.5. Dados de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **82**, **83**, **84** e **73** (cont.)

Átomo n.º	Desvio químico $\delta$ (ppm)							
	<b>81</b>		<b>82</b>		<b>83</b>		<b>72</b>	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
<b><math>\text{CH}_2\text{Ph}</math></b>	–	–	5,05 (s)	70,42	5,21 (s)	71,71	5,08 (s, $\text{PhH}_4$ ); 5,09 (s, $\text{PhH}_6$ )	70,26 ( $\text{Ph}_4$ ); 71,17 ( $\text{Ph}_6$ )  128,80; 128,77;  128,54; 129,48; 128,52;
<b><math>\text{CH}</math>, Ph</b>	–	–	7,38-7,32 (m)	127,93; 127,18	7,58-7,37 (m)	129,11; 129,10	7,47-7,40 (m)	128,40; 128,06; 127,71
<b><math>\text{C}_q</math> (Ph)</b>	–	–	–	136,42	–	137,24	–	135,92 ( $\text{C}_{q4}$ ); 135,67 ( $\text{C}_{q6}$ )
<b><math>\text{J}_{x,y}</math> (Hz)</b>	$\text{J}_{5,7}=2,21$ ; $\text{J}_{2',3'}=7,19$ ; $\text{J}_{2'',3''}=7,13$		$\text{J}_{5,7}=1,99$ ; $\text{J}_{2',3'}=7,06$ $\text{J}_{2'',3''}=7,00$		$\text{J}_{5,7}=2,16$		$\text{J}_{5,7}=2,32$	

<sup>a</sup> Sinais interconvertíveis; <sup>b</sup> Sinais interconvertíveis

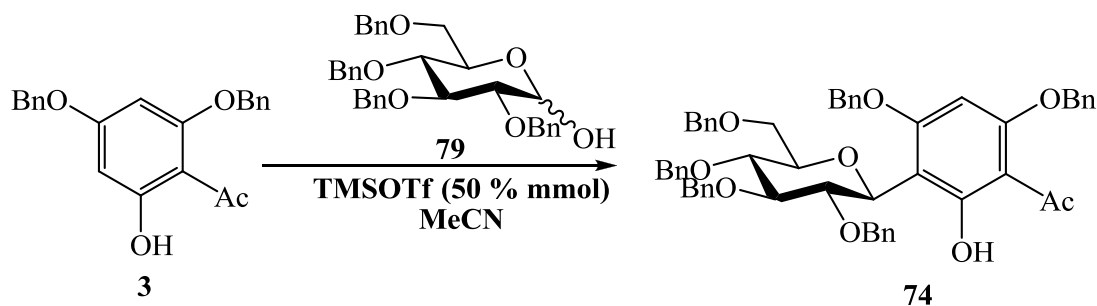
dadores de glucosilo tanto com grupos fluoreto como com grupos hidroxilo na posição anomérica para a reacção de C-glicosilação pretendida.

Quando se utilizou o composto **35** como dador de glucosilo (Esquema 2.15), o composto C-glicosilado **74** foi isolado com um rendimento de 18 %. Iniciou-se a reacção a -70 °C e foi-se aumentando a temperatura gradualmente até à t.a. Removendo o solvente obteve-se um resíduo orgânico que foi, posteriormente purificado por CC (10:1 Hex/EtOAc) e isolado o composto pretendido.



**Esquema 2.15.** Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando TMSOTf como activador e **35** como dador de glucosilo

No entanto, com grupos hidroxilo na posição anomérica (**79**), utilizando como solvente acetonitrilo (Esquema 2.16) também é possível realizar a mesma reacção, embora com um rendimento ligeiramente inferior, 14 %.

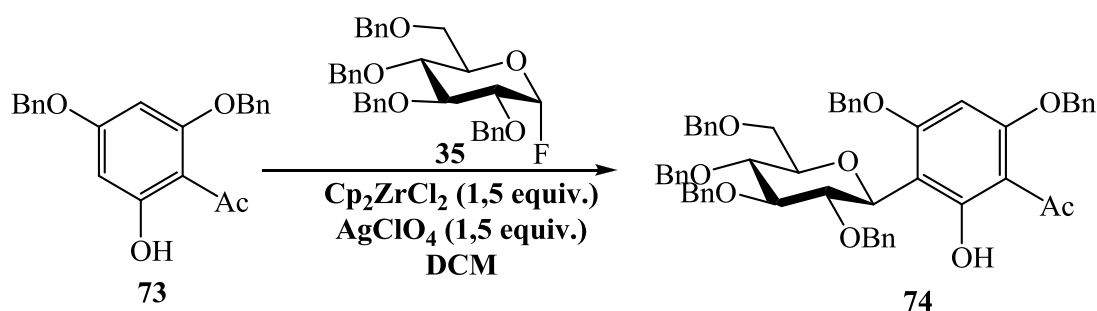


**Esquema 2.16.** Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando TMSOTf como activador e **79** como dador de glucosilo

### 2.3.3 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$ como activador

Os fluoretos de glicosilo são, geralmente, os escolhidos para a síntese de compostos fenólicos C-glicosilados aquando da utilização do sistema  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$  como activador.

A síntese do composto C-glucosilado (**74**), utilizando este sistema, a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h e, após purificação por CC (10:1 Éter P./EtOAc) resultou no isolamento do composto pretendido com um rendimento baixo, 11 % (Esquema 2.17). Este foi o método utilizado com o menor rendimento de produto isolado.

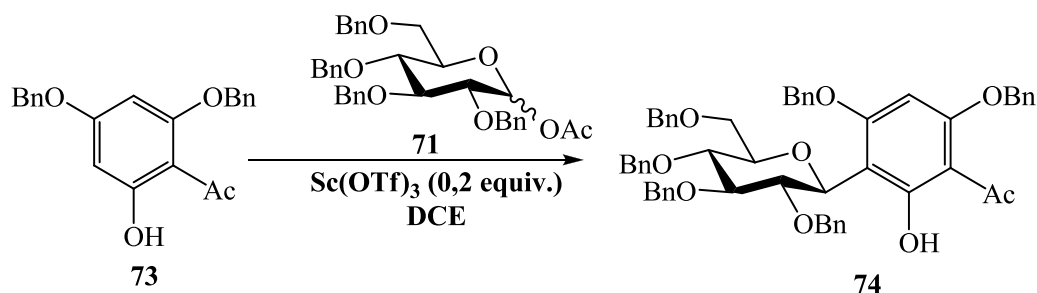


**Esquema 2.17.** Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$  como activador

### 2.3.4 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como activador

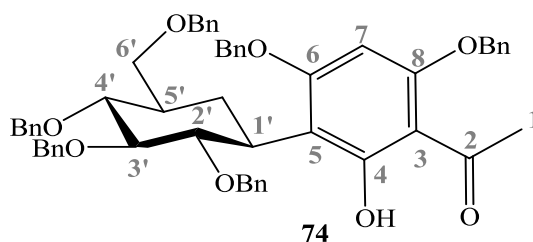
Os acetatos anoméricos são os dadores de glicosilo eleitos quando se pretende sintetizar compostos fenólicos C-glicosilados na presença de quantidade catalítica de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . Como tal, foi utilizado o composto **71** como dador de glucosilo na síntese do composto **74**. A reacção foi mantida a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min e à t.a durante 5 h. A purificação do resíduo orgânico resultou no isolamento do composto **74** com um rendimento de 49 % (Esquema 2.18).

Como se pode observar há um aumento bastante significativo do rendimento face aos restantes métodos descritos anteriormente. Assim, este foi o activador escolhido para a síntese do composto **74**.



**Esquema 2.18.** Síntese do composto 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona utilizando  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como ativador

No caso de compostos C-glicosilados a numeração dos prótons e átomos de carbono é feita de acordo com a indicada na figura 2.4 apenas para efeitos comparativos com os sinais das moléculas anteriormente descritas, embora não seja utilizada para atribuir o nome do composto por não estar de acordo com as regras da IUPAC.



**Figura 2.4.** Numeração atribuída aos átomos do composto **74** para designar os sinais de RMN e compará-los com os dos seus precursores fenólicos.

A estrutura do composto **74** foi confirmada por RMN (Tabela 2.6). O espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Anexo I.1, pág. XXXV) é de grande complexidade e, como tal, requer uma análise criteriosa recorrendo também a experiências bidimensionais para tornar possível a atribuição dos seus sinais característicos.

Um sinal característico da formação deste composto é um singuleto que surge na mesma gama de valores de desvio químico dos dubletos correspondentes a H-5 e H-7 do composto de partida (**73**). No espectro de  $^1\text{H}$  RMN este sinal aparece duplicado, a  $\delta$  6,01 e 6,06 (1:1,6), o que está de acordo com a literatura. A razão pela qual este sinal se encontra duplicado é explicada por Kumazawa *et al* [69] e deve-se ao facto da rotação em torno de C-1' ser lenta, existindo rotâmeros, devido à influência dos grupos benzilo do açúcar. Assim sendo, alguns sinais encontram-se duplicados, o que torna a análise do espectro bastante complexa. Contudo,

segundo o mesmo autor, quando as experiências são realizadas em DMSO- $d_6$  e a elevadas temperaturas esta duplicação de sinais desaparece, ou não é tão significativa, tal como se pode observar no espectro do anexo I.2 (pág. XXXV), que foi realizado nessas condições.

Analisando o espectro de  $^1H$  RMN do composto **74** em  $CDCl_3$  à temperatura ambiente observam-se os sinais duplicados quer do grupo hidroxilo, a  $\delta$  14,36 e 14,54 (1:1,6), quer do singuleto de  $CH_3$ -1 a  $\delta$  2,60 e 2,65 (3:4,8).

O sinal de OH-4 tem uma correlação, no espectro de HMBC (Anexo I.6, pág. XXXVII), com o sinal do carbono C-5 a  $\delta$  106,80; 106,66 que, por sua vez tem correlação com o do protão anomérico H-1' a  $\delta$  5,03 (integrado num multipeto a  $\delta$  5,17-4,31), sendo o sinal de C-1' obtido por HMQC a  $\delta$  71,05; 70,95. H-2' foi determinado pelo espectro de COSY (Anexo I.4, pág. XXXVI) devido ao seu acoplamento com H-1' e o sinal de C-2' a  $\delta$  78,55; 78,33 foi obtido a partir do espectro HMQC (Anexo I.5, pág. XXXVII). É possível distinguir os anómeros  $\alpha$  e  $\beta$  de compostos aromáticos C-glicosilados através dos valores do desvio químico do carbono anomérico. Assim, tendo em conta que o valor de C-1' é de  $\delta$  71,05; 70,95 pode-se concluir que se trata do anómero  $\beta$  pois os valores de desvio químico de um carbono anomérico  $\alpha$  rondam os 90 ppm. Esta informação torna-se imprescindível pois H-1' integra um multipeto não sendo possível determinar o valor da constante de acoplamento do protão anomérico. As correlações HMBC de H-1' permitiram também determinar o sinal de C-5' ( $\delta$  79,79; 79,40), C-3' ( $\delta$  87,86), C-5 ( $\delta$  106,80; 106,66) e C-6 ( $\delta$  163,51; 164,23).

Analisando o espectro de HMBC é ainda possível encontrar mais alguns sinais importantes na caracterização do composto **74**, nomeadamente, os carbonos C-3 e C-4 que possuem correlação com OH-4.

**Tabela 2.6.** Desvios químicos de  $^1H$  RMN e  $^{13}C$  RMN de 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona em  $CDCl_3$

Átomo n.º	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1H$ RMN	$^{13}C$ RMN
1	2,65; 2,60 ( <i>s</i> , cada)	33,76; 33,66
2	14,54; 14,36 ( <i>s</i> , cada)	203,56; 203,36
3	-	105,92; 105,47 <sup>a</sup>

**Tabela 2.6.** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona em  $\text{CDCl}_3$  (cont.)

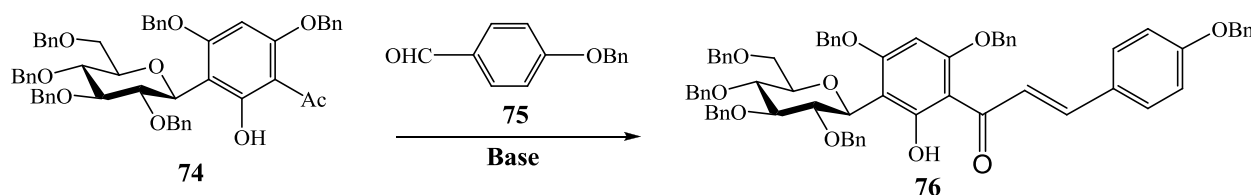
Átomo n.º	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
<b>4</b>	-	165,12, 165,05
<b>5</b>	-	106,80; 106,66 <sup>a</sup>
<b>6</b>	-	164,23; 163,51 <sup>b</sup>
<b>7</b>	6,06; 6,01 (s, cada)	89,25; 89,09
<b>8</b>	-	162,48; 162,27 <sup>b</sup>
<b>1'</b>	5,17-4,31 (m)	71,05; 70,95
<b>2'</b>	3,91-3,58 (m)	74,32
<b>3'</b>	3,91-3,58 (m)	87,86
<b>4'</b>	3,91-3,58 (m)	78,55; 78,33
<b>5'</b>	3,91-3,58 (m)	79,79; 79,40
<b>6a,b'</b>	3,91-3,58 (m)	69,68
<b>CH<sub>2</sub>Ph</b>	5,17-4,31 (m)	75,66; 75,52; 75,18; 75,05; 72,76; 72,44; 70,68; 70,11
<b>Ph</b>	7,53-7,00 (m)	128,91; 128,87; 128,65; 128,45; 128,43; 128,41; 128,10; 128,06; 128,01; 127,94; 127,79; 127,75; 127,72; 127,55; 127,45; 127,28; 127,08; 126,90
<b>C<sub>q</sub> (Ph)</b>	—	139,08; 138,95; 138,63; 138,54; 138,47; 138,34; 136,34; 136,18; 135,58; 135,54;

<sup>a</sup> Sinais interconvertíveis; <sup>b</sup> Sinais interconvertíveis

## 2.4 Condensação aldólica

### *Síntese dos compostos 1-[3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (76) e 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (86)*

Para a síntese do composto **76** foi investigado, inicialmente, o método descrito por Sato *et al* [27], utilizando uma solução 28 % de NaOMe-MeOH em 1,4-dioxano à t.a durante 20 h. No entanto, não foram obtidos os resultados desejados e, como tal, foi testado um dos métodos descritos na síntese de genisteína [12]. Este método emprega KOH como base e MeOH como solvente (Esquema 2.19).



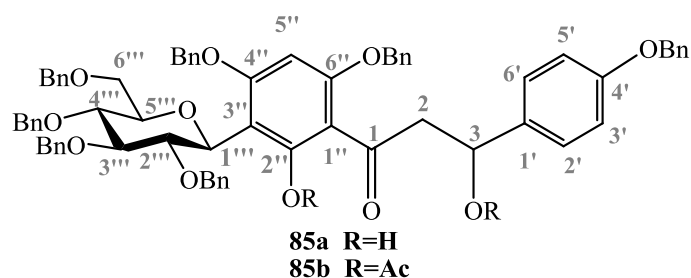
**Esquema 2.19.** Síntese de 1-[3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona.

Foram obtidos dois compostos que após a análise por RMN se constatou serem o composto **76** (composto minoritário, 4 %) e um composto (maioritário, 42 %), que se julgou ser o composto que não sofreu desidratação, **85a** (Figura 2.5).

O composto **76** foi identificado por ter no seu espectro de protão (Anexo J.1, pág. XXXIX) o sinal do grupo OH a  $\delta$  14,66 e dois dubletos a  $\delta$  7,80 e 7,68 com a constante de acoplamento  $J=15,63$  Hz indicando tratar-se de um (*E*)-alceno.

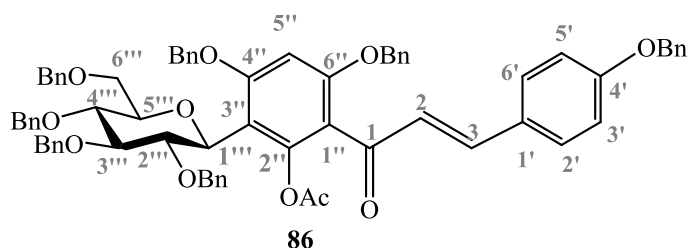
O espectro de protão (Anexo K.1 XLI) do composto **85a** não apresentou os prótons olefínicos mas continha os sinais diagnósticos de dois grupos OH com ligações de hidrogénio a  $\delta$  14,79 e 15,06 bem como de dois singletos a  $\delta$  6,05 e 6,00 (protão numa proporção de 1:1,7 relativos à existência de rotâmeros, tal como nos casos anteriores. De forma a obter um espectro menos complexo e a poder elucidar a estrutura deste composto, procedeu-se à sua acetilação.





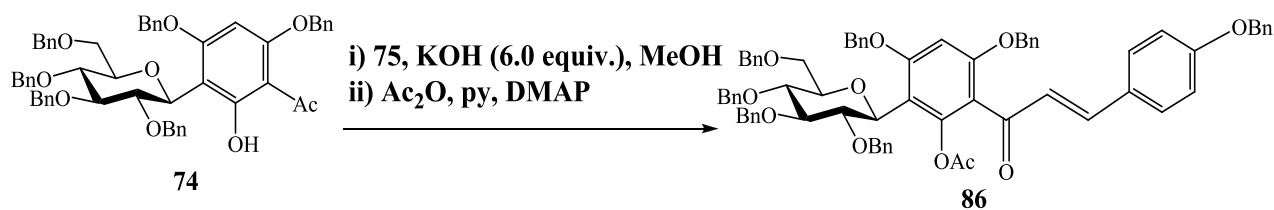
**Figura 2.5.** Estrutura proposta para os compostos 1-[3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)-3-hidroxipropan-1-ona (**85a**) e 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-scetoxi-3-(4-benziloxifenil)-propan-1-ona (**85b**)

Contudo, o espectro deste composto, mais uma vez, não foi esclarecedor o suficiente procedendo-se à análise por Espectrometria de Massa, a qual confirmou que durante a acetilação ocorreu a formação do composto **86** (Figura 2.9), sugerindo que o composto **85b** sofreu uma eliminação originando a dupla ligação em 2,3 como está representado na figura 2.6. No espectro de massa (Anexo Q.1, pág. XLIX) observou-se o pico molecular referente a  $[M+Na]^+$  (1129,2  $m/z$ ) embora também se tivesse observado o pico molecular (1106,8  $m/z$ ) e o referente ao composto **76** (1064,8  $m/z$ ).



**Figura 2.6.** Estrutura de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (**86**)

Com base nestes resultados procedeu-se à síntese do composto **86** por meio de condensação aldólica com KOH e MeOH a 80 °C durante 24 h e posterior acetilação da mistura reaccional, com Ac<sub>2</sub>O e py à t.a durante 30 min, de forma a obter directamente o referido composto (Esquema 2.20), isolado com um rendimento total de 60 % após purificação por CC (5:1 Éter P./EtOAc).



**Esquema 2.20.** Síntese de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona.

A caracterização do composto **86** teve por base a análise dos espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HMQC e HMBC (Anexos L.1-L.5, págs. XLIII-XLV). Todos eles se tornaram imprescindíveis na atribuição dos sinais dos prótons e carbonos deste composto (Tabela 2.7).

Através do espectro de  $^1\text{H}$  RMN apenas foi possível atribuir os sinais de H-5'' e do grupo  $\text{CH}_3$  do grupo acetilo (em C-2'') que surgem ambos na forma de singletos a  $\delta$  6,43 e 2,08, respectivamente. Mais uma vez, este sinal (H-5'') confirma a existência de um composto C-glicosilado.

Com o auxílio do espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY foi possível identificar os sinais de H-2, H-3, e todos os sinais de H-1'' a H-6'' do açúcar. O sinal a  $\delta$  7,46 (integrado no multiplete a  $\delta$  7,49-7,21) apresenta correlação com o carbono a  $\delta$  159,48 (C-1') e corresponde ao sinal de H-3, enquanto que o sinal a  $\delta$  6,91 se correlaciona com o sinal de C-1'' ( $\delta$  118,31) correspondendo ao sinal de H-2. A constante de acoplamento destes prótons olefínicos tem o valor de  $J_{2,3}=16,15$  Hz confirmando que se trata do (*E*)-alceno. Utilizando os espectros de  $^{13}\text{C}$ , HMQC e HMBC foram atribuídos os sinais dos átomos de carbono deste composto. Por exemplo, o sinal do próton anomérico, H-1''' a  $\delta$  5,02 (integrado num multiplete a  $\delta$  5,04-4,14), foi identificado pela sua correlação com o sinal de H-2''' ( $\delta$  4,18, integrado no mesmo multiplete). Os restantes sinais do açúcar foram atribuídos através das correlações  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  no espectro de COSY e, estão integrados num multiplete a  $\delta$  3,91-3,58, no espectro de próton. Os valores de desvio químico dos átomos de carbono do açúcar foram retirados do espectro de HMQC.

No espectro de HMBC o próton H-5' apresentou correlação com vários sinais, nomeadamente, C-1'' ( $\delta$  118,31), C3'' ( $\delta$  112,80), C-4'' ( $\delta$  158,34), C-6'' ( $\delta$  160,57) e C-1 ( $\delta$  191,98). A identificação de C-4'' e C-3'' foi confirmada pela sua correlação com H-1'''. Mais uma vez o espectro de HMBC foi uma ferramenta indispensável na caracterização deste tipo de compostos

que possuem vários átomos de carbono quaternários e a sua atribuição só pode ser conseguida através desta experiência.

Foi ainda possível distinguir entre os sinais dos protões H-2'/H-6' e H-3'/H-5' através da correlação do singuleto resultante do grupo metileno do benziloxi na posição 4' (OCH<sub>2</sub>Ph) a  $\delta$  5,14 com o sinal a  $\delta$  126,22 que corresponde aos átomos de carbono C-3' e C-5', cuja ressonância surge a  $\delta$  7,05, tal como confirmado por HMQC. Os protões a  $\delta$  6,96, que se correlacionam no espectro COSY com os sinais de H-3'/H-5', permitem confirmar por HMQC os desvios químicos de C-2' e C-6' ambos a  $\delta$  114,92.

**Tabela 2.7.** Desvios químicos de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona em CDCl<sub>3</sub>

Átomo n.º	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	<sup>1</sup> H RMN	<sup>13</sup> C RMN
1	—	191,98
2	6,91 ( <i>d</i> , J <sub>2',3'</sub> =16,15 Hz)	125,92
3	7,49-7,21 ( <i>m</i> )	144,91
1'	—	159,48
2'	6,96 ( <i>d</i> , J <sub>2',3'</sub> =J <sub>5',6'</sub> =8,62 Hz)	114,92
3'	7,49-7,21 ( <i>m</i> )	126,22
4'	—	159,48
5'	7,49-7,21 ( <i>m</i> )	126,22
6'	6,96 ( <i>d</i> , J <sub>2',3'</sub> =J <sub>5',6'</sub> =8,62 Hz)	114,92
1''	—	118,31
2''	—	149,00
3''	—	112,80
4''	—	157,37
5''	6,43 ( <i>s</i> )	96,33

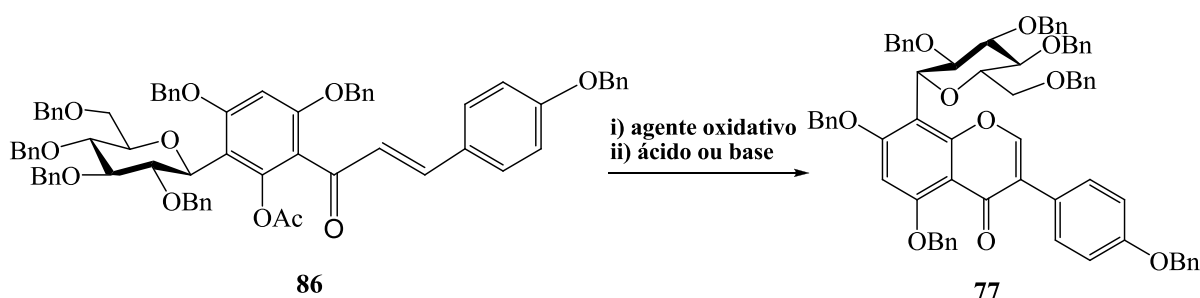
**Tabela 2.7.** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona em  $\text{CDCl}_3$  (*cont.*)

Átomo n.º	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
<b>6''</b>	—	160,57
<b>1'''</b>	5,04-4,14 (m)	73,91
<b>2'''</b>	5,04-4,14 (m)	80,97
<b>3'''</b>	3,91-3,58 (m)	86,95
<b>4'''</b>	3,91-3,58 (m)	77,97
<b>5'''</b>	3,91-3,58 (m)	79,06
<b>6a,b'''</b>	3,91-3,58 (m)	68,78
<b>OCH<sub>3</sub> (OAc)</b>	2,08 ( <i>s</i> )	20,88
<b>C=O (OAc)</b>	—	169,09
<b>CH<sub>2</sub>Ph (Ph-7)</b>	5,14 ( <i>s</i> )	69,84
<b>CH<sub>2</sub>Ph (restantes)</b>	5,04-4,14 (m)	75,91; 74,88; 73,72; 74,23; 73,15; 71,38; 70,77
<b>Ph</b>	7,49-7,21 (m)	128,69; 128,67; 128,62; 128,59; 128,57; 128,43; 128,36; 128,26; 128,25; 128,21; 128,16; 128,10; 128,07; 128,01; 128,00; 127,87; 127,83; 127,81; 127,76; 127,71; 127,67; 127,63; 127,48; 127,40; 127,35; 127,29; 127,14; 127,13; 126,94, 126,12
<b>C<sub>q</sub> (Ph-7)</b>	—	136,00
<b>C<sub>q</sub> (Ph)</b>	—	138,77; 138,62; 138,46; 137,97; 136,52; 136,46

## 2.5 Rearranjo Oxidativo

### *Síntese do composto 8-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona (77)*

A síntese do composto **77** (Esquema 2.21) envolve um rearranjo oxidativo onde o grupo PhOBn migra do carbono terminal da dupla ligação para o carbono adjacente tal como foi demonstrado nos esquemas 10-13 (cap. 1.3.1.3.1/2).

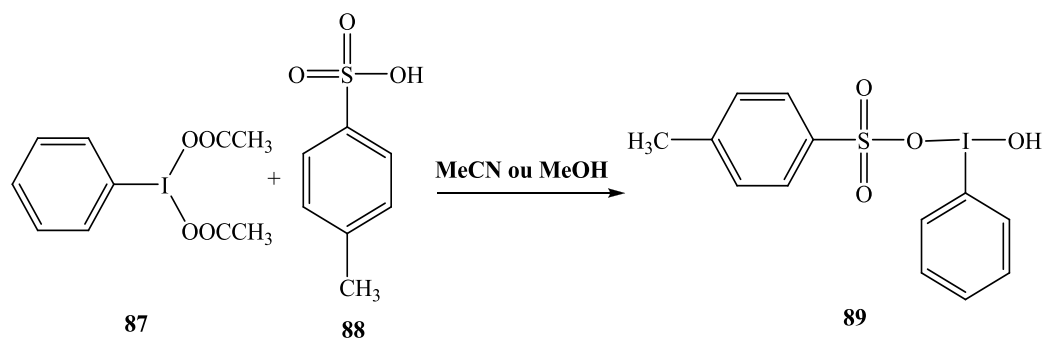


**Esquema 2.21.** Esquema reaccional para a síntese de 8-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona

#### 2.5.1 Rearranjo Oxidativo com HTIB

A literatura [27] sugere a utilização de TTN para o rearranjo oxidativo. No entanto, como é de conhecimento geral, o tálio é um dos elementos mais tóxicos e pode ser fatal se ocorrer contacto através da pele ou por inalação/ingestão em quantidade suficiente. Assim, estão descritas alternativas à sua utilização recorrendo a HTIB (sintetizado ou produzido *in situ*) como agente oxidativo, que promove o rearranjo desejado.

O composto HTIB pode ser sintetizado através da reacção de DIB (**87**) com TsOH (**88**) em MeCN ou *in situ* por reacção de **87** com **88** em MeOH (Esquema 2.22).



**Esquema 2.22.** Síntese de HTIB

Durante este trabalho foram utilizadas as duas formas de síntese de HTIB, quer previamente à sua utilização, quer *in situ* durante as reacções de rearranjo oxidativo.

A síntese prévia de HTIB é uma síntese bastante simples onde os compostos **87** e **88** são dissolvidos em MeCN e colocados em agitação à t.a. durante 45 minutos [71]. O composto final **88** precipitou na forma de um sólido branco levemente amarelado e foi obtido com um rendimento de 80 %.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Anexo M.1, pág. XLVII) do composto **89** encontra-se de acordo com a literatura [72] e podem ser observados os sinais dos anéis aromáticos a  $\delta$  8,38 (dubleto,  $J=7,12$  Hz, 2H),  $\delta$  7,87 (triplete,  $J=7,12$  Hz, 1H),  $\delta$  7,75-7,69 (multiplete, 4H) e  $\delta$  7,25 (dubleto,  $J=7,12$  Hz, 2H). Surge, também, o sinal do grupo metilo de um dos anéis aromáticos a  $\delta$  2,39 (singuleto, 3H).

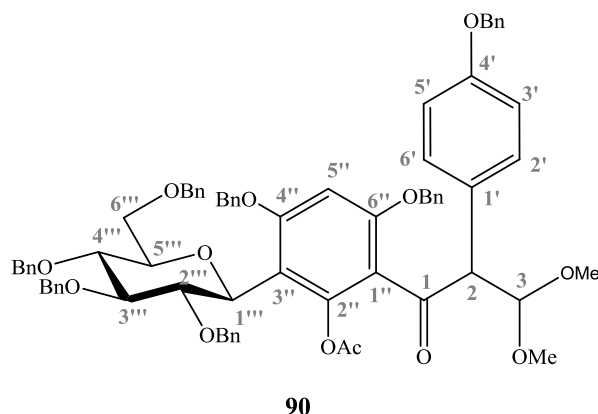
O primeiro passo da síntese do composto **77** (Esquema 2.21) consistiu na reacção do composto **76** com HTIB à t.a temperatura durante 24 h. Após este período foi adicionada uma solução  $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH de NaOH e a reacção foi mantida, novamente, à t.a durante 24 h sem isolamento do composto (acetal) intermediário. O composto pretendido foi purificado por CC (3:1 Éter P./EtOAc) e isolado com um rendimento 12,6 % utilizando HTIB (sintetizado previamente) e com um rendimento de 21 % utilizando HTIB produzido *in situ*. O aumento de rendimento poderá estar inteiramente ligado à baixa estabilidade do HTIB previamente sintetizado.

### 2.5.2 Rerranjo Oxidativo com TTN

Considerando que os resultados obtidos com HITB não foram os mais satisfatórios recorreu-se ao método descrito por Sato *et al* [27], utilizando TTN como agente oxidativo.

O primeiro passo da reacção é levado a cabo com o composto **86** em  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$  e MeOH a 40 °C durante 24 h. Após este período é efectuado um *work-up* e o resíduo obtido é dissolvido em MeOH e 1,4-dioxano. A esta mistura é adicionado HCl 10% ficando em agitação durante 20 h à temperatura ambiente.

De forma a confirmar a formação do acetal intermediário **90** (Figura 2.7), foi realizada uma CC (7:1 Éter P./EtOAc) da mistura reaccional após o primeiro passo (rearranjo oxidativo) e realizadas as devidas experiências de RMN (Tabela 2.8).



**Figura 2.7.** Estrutura de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona

No espectro de protão (Anexo N.1, pág. XLIX) é possível observar o sinal do protão H-5'' ( $\delta$  6,33; 6,15), característico de composto C-glicosilados, os sinais dos grupos metilo do acetal a  $\delta$  3,11; 3,07 (1:1,6) e  $\delta$  3,40; 3,0 (1:1,6) e o sinal dos protões do grupo metilo do Ac-2'' a  $\delta$  2,18; 2,03. Estes sinais encontram-se duplicados devido à presença de rotâmeros, tal como já foi explicado anteriormente. No espectro de HMBC (Anexo N.5, pág. LI) os sinais do grupo metilo do acetal possuem correlação com C-3 cujo sinal se encontra a  $\delta$  106,29; 105,10 que, através de HMQC (Anexo N.4, pág. L) se identificou o sinal de H-3 a  $\delta$  5,04 (integrado num multipeto a  $\delta$  5,05-4,79). Este sinal possui uma correlação no espectro de COSY (Anexo N.3, pág. L) com o sinal de H-2 que se encontra a  $\delta$  4,76 (integrado no mesmo multipeto). Os sinais de C-2 ( $\delta$  61,00), C-5'' ( $\delta$  96,77; 96,70), do CH<sub>3</sub> dos grupos metilo do acetal ( $\delta$  53,18; 53,14 e 57,10; 55,52) e do CH<sub>3</sub> do grupo Ac-2'' ( $\delta$  21,11; 21,01) foram obtidos através de HMQC.

No espectro de HMBC o sinal de H-2 tem, ainda, correlação com C-1 ( $\delta$  197,13), C-1' ( $\delta$  130,56; 130,33) e com os sinais dos protões C-2'/C-6' ( $\delta$  126,89; 126,81) e C-3'/C-5' ( $\delta$  114,65; 114,53). Os sinais de C-2'/C-6' foram confirmados pela sua correlação com H-2. Os protões de H-2'/H-6' e H-3'/H-5' encontram-se a  $\delta$  6,59 e 7,00, respectivamente, ambos na forma de dubleto. Neste mesmo espectro verifica-se uma correlação do sinal do grupo metileno do grupo benzilo com o sinal de C-4' ( $\delta$  157,48; 157,32) e com o sinal do carbono quaternário do grupo fenilo ( $\delta$  135,78). O sinal dos protões do grupo acetilo em C-2'' permite identificar o carbono do grupo carbonilo a  $\delta$  169,26.

É possível observar no espectro de HMBC uma correlação de H-5'' com os sinais de protões de C-1'' ( $\delta$  118,59; 117,55), C-3'' ( $\delta$  113,08; 112,37), C-4'' ( $\delta$  159,89; 159,79) e C-6'' ( $\delta$  158,00;

157,91). Os sinais de C-3''' e C-4''' foram confirmados pela correlação de H-1''' com estes carbonos.

Através do espectro de COSY foi possível identificar o sinal de H-1''' a  $\delta$  4,83 (integrado no multipeto a  $\delta$  4,88-4,47) que possui correlação com o sinal de H-2''' a  $\delta$  3,75 (integrado no multipeto a  $\delta$  3,88-3,59) e que por sua vez permite identificar o sinal de H-3''' a  $\delta$  3,60 (integrado no multipeto a  $\delta$  3,88-3,59) e os sinais de H-4'', H-5'' e H-6'' também incluídos no multipeto a  $\delta$  3,88-3,59.

A correlação do sinal de H-2'', no espectro de HMBC, permitiu identificar o sinal de C-1''' a  $\delta$  73,53 e o de C-3''' a  $\delta$  87,01. Por outro lado, o sinal de H-3''' possui correlação com o sinal de C-2''' ( $\delta$  81,91; 81,21) e com C-4''' ( $\delta$  78,10; 77,95). O sinal de H-1''' no mesmo espectro possui ainda correlação com C-5''' ( $\delta$  79,36; 79,20) e com C-3''. O sinal de C-6''' foi identificado no espectro de HMQC a  $\delta$  69,53; 69,08 cujo sinal de protão se encontra a  $\delta$  3,69.

Resumindo, os sinais dos átomos de carbono C-2 e C-3 a  $\delta$  61,00 e 106,29; 105,10, respectivamente, confirmou a formação do acetal dimetílico intermediário pretendido.

**Tabela 2.8.** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona em  $\text{CDCl}_3$

Átomo	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
1	—	197,13
2	5,05-4,79 (m)	61,00
3	5,05-4,79 (m)	106,29; 105,10
1'	—	130,56; 130,33
2'	6,99 ( <i>d</i> , $J_{2',3'}=J_{5',6'}=8,47$ Hz)	126,89; 126,81
3'	7,00 ( <i>d</i> )	114,65; 114,53
4'	—	158,00; 157,91



**Tabela 2.8.** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona (**90**) em  $\text{CDCl}_3$  (*cont.*)

Átomo	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
5'	7,00 ( <i>d</i> )	114,65; 114,53
6'	6,99 ( <i>d</i> , $J_{2',3'}=J_{5',6'}=8,47$ Hz)	126,89; 126,81
1''	—	118,59; 117,55
2''	—	157,48; 157,30
3''	—	113,08; 112,37
4''	—	159,89; 159,79
5''	6,33; 6,15 ( <i>s</i> )	96,60; 96,77
6''	—	158,00; 157,91
1'''	4,88-4,47 ( <i>m</i> )	73,53
2'''	3,88-3,58 ( <i>m</i> )	81,91; 81,21
3'''	3,88-3,58 ( <i>m</i> )	87,01
4'''	3,88-3,58 ( <i>m</i> )	78,01, 77,95
5'''	3,88-3,58 ( <i>m</i> )	79,36; 79,20
6a,b'''	3,88-3,58 ( <i>m</i> )	69,53; 69,08
$\text{OCH}_3$ (OAc)	2,18; 2,03 ( <i>s</i> , cada)	21,11; 21,01
$\text{C=O}$ (OAc)	—	169,29
$\text{CH}_3$ (acetal)	3,11; 3,07 ( <i>s</i> , cada)	53,18; 53,14
	3,40; 3,30 ( <i>s</i> , cada)	57,10; 55,52
$\text{CH}_2\text{Ph-4'}$ )	5,00 ( <i>s</i> )	71,16; 71,10

**Tabela 2.8.** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona (**90**) em  $\text{CDCl}_3$  (*cont.*)

Átomo	Desvio Químico $\delta$ (ppm)	
	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
<b><math>\text{CH}_2\text{Ph}</math></b> <b>(restantes)</b>	4,88-4,47 (m)	75,91; 75,08; 75,05; 75,03; 74,68; 72,84; 72,81; 71,24; 70,43
<b>ArH</b>	7,35-6,77 (m)	128,65; 128,56; 128,53; 128,50; 128,45; 128,37; 128,21; 128,18; 128,12; 128,04; 127,96; 127,91; 127,83; 127,76; 127,52; 127,45; 127,40; 127,95
<b><math>\text{C}_q</math> (OBn-4')</b>	—	136,11; 135,94
<b><math>\text{C}_q</math> (Ph)</b> <b>(restantes)</b>	—	138,78; 138,64; 138,44; 138,34; 138,12; 138,06; 136,99; 136,94

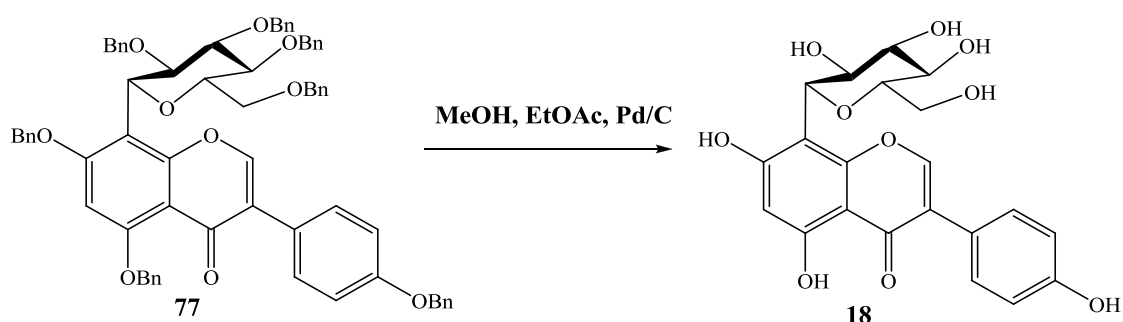
O composto **77** (óleo amarelo) foi isolado com um rendimento de 15 % e 23 % a partir dos compostos **76** e **86**, respectivamente. Tal como descrito anteriormente, a ausência do grupo hidroxilo no anel aromático conduz, de facto, a reacções com resultados ligeiramente melhores.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Anexo O.1, pág. LIII) deste composto é também bastante complexo devido à presença dos grupos benzilo. No entanto é possível observar o singuleto correspondente ao protão olefínico a  $\delta$  7,70 o que indica que ocorreu a ciclização do composto. O valor do  $R_f$  do composto final é muito semelhante ao do material de partida, tornando, por isso, a separação complicada. Como tal, o espectro obtido indica que o composto não se encontra puro mas ainda assim, procedeu-se ao passo seguinte que consistiu na desbenzilação através de hidrogenação catalítica, de forma a verificar se de facto estava presente o composto final.

## 2.6 Hidrogenação catalítica

### Síntese de 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína (18)

A reacção de hidrogenação catalítica teve como objectivo remover todos os grupos benzilo presentes no composto **77** (Esquema 2.23) e foi realizada numa mistura de MeOH e EtOAc à qual foi adicionado Pd/C sob atmosfera de hidrogénio, à t.a durante 2 h. O composto final, **18**, cuja estrutura foi confirmada por experiências de RMN (Tabela 2.9), foi obtido com um rendimento de 72 % após purificação por CC (6:1 Et. P./EtOAc).



Esquema 2.23. Síntese de 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína

Na figura 2.8 está representada a numeração dos vários protões e átomos de carbono do produto final.

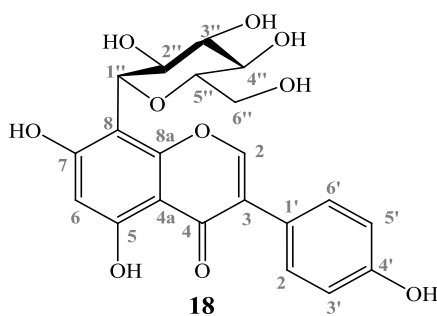


Figura 2.8. Numeração do composto 18

O espectro de protão (Anexo P.1, pág. LV) revela que o composto se encontra suficientemente puro para tornar possível a confirmação da sua estrutura. Os sinais do protão olefínico (H-2) a  $\delta$  8,12 bem como o do protão H-6 ( $\delta$  6,29) identificam-se facilmente no espectro. Não são

observados quaisquer sinais de protões referentes a grupos benzilo pelo que é possível confirmar que o composto foi totalmente desbenzilado.

Relativamente aos protões do açúcar, utilizando o espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (Anexo P.3, pág. LVI) foi possível identificar H-1'' ( $\delta$  4,93), H-2'' ( $\delta$  4,11) e H-3'' ( $\delta$  3,48) embora estejam integrados em multipletos. Os restantes protões encontram-se em multipletos complexos a  $\delta$  3,50-3,40 (H-4'' e H-5'') e  $\delta$  3,90-3,71 (H-6'').

O sinal de H-2, no espectro de HMBC (Anexo P.5, pág. LVII) tem correlação com três sinais a  $\delta$  124,39, 158,18 e 183,67 que se verificaram ser relativos a C-1', C-8a e C-4, respectivamente. O sinal de C-8a foi confirmado pela correlação deste com o protão H-1'' ( $\delta$  4,93). O sinal de H-6, por sua vez, possui correlação com C-4a ( $\delta$  105,59) e C-7 ( $\delta$  164,81) tendo este último também correlação com H-1''.

Através do espectro de HMBC e juntamente com a informação anterior foi possível distinguir os sinais dos protões H-2'/H-6' ( $\delta$  6,84) e H-3'/H-5' ( $\delta$  7,37). O espectro de HMQC (Anexo P.4, pág. LVI) foi útil para determinar os valores de desvio químico dos carbonos correspondentes a estes protões ( $\delta$  131,72 e 116,42, respectivamente). O sinal de H-2'/H-6' possui correlação quer com C-1' ( $\delta$  124,29) como com C-4' ( $\delta$  158,95) e o sinal de H-3'/H-5' tem correlação com C-3 ( $\delta$  124,57) quer com C-4'.

Sendo assim, de acordo com estes resultados, foi possível concluir que se obteve o composto desejado, cujos dados espectroscópicos estão de acordo com os descritos por Martins *et al* (Tabela 2.9). [5].

**Tabela 2.9.** Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína em MeOD

Átomo	Desvio Químico $\delta$ (ppm)			
	$^1\text{H}$ RMN	$^1\text{H}$ RMN (Lit.)	$^{13}\text{C}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN (Lit.)
<b>2</b>	8,12 (s)	8,10 (s)	154,82	155,2
<b>3</b>	—	—	124,57	125,0
<b>4</b>	—	—	182,67	182,4
<b>4a</b>	—	—	105,59	104,1

Tabela 2.9. Desvios químicos de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN de 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína em MeOD (*cont.*)

Átomo	Desvio Químico $\delta$ (ppm)			
	$^1\text{H}$ RMN	$^1\text{H}$ RMN (Lit.)	$^{13}\text{C}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN (Lit.)
<b>5</b>	—	—	163,54	163,4
<b>6</b>	6,29 ( <i>s</i> )	6,25 ( <i>s</i> )	97,86	101,1
<b>7</b>	—	—	164,81	164,7
<b>8</b>	—	—	104,75	106,8
<b>8a</b>	—	—	158,95	158,1
<b>1'</b>	—	—	124,29	123,2
<b>2'</b>	7,37 ( <i>d</i> , $J_{2',3'}=8,35\text{Hz}$ )	7,36 ( <i>d</i> , , $J_{2',3'}=8,40\text{ Hz}$	131,72	131,3
<b>3'</b>	6,84 ( <i>d</i> , $J_{2',3'}=8,35\text{ Hz}$ )	6,83 ( <i>d</i> , , $J_{2',3'}=8,40\text{ Hz}$	116,42	116,8
<b>4'</b>	—	—	158,95	158,9
<b>5'</b>	6,84 ( <i>d</i> , $J_{2',3'}=8,67\text{ Hz}$ )	6,83 ( <i>d</i> , , $J_{2',3'}=8,40\text{ Hz}$	116,42	116,8
<b>6'</b>	7,37 ( <i>d</i> , $J_{5',6'}=8,67\text{ Hz}$ )	7,36 ( <i>d</i> , , $J_{2',3'}=8,40\text{ Hz}$	131,72	131,3
<b>1''</b>	4,95-4,90 ( <i>m</i> )	4,91 ( <i>d</i> , $J_{1'',2''}=10,1\text{ Hz}$ )	72,95	75,2
<b>2''</b>	4,14-4,09 ( <i>m</i> )	4,20-3,20 ( <i>m</i> )	72,95	74,7
<b>3''</b>	3,50-3,40 ( <i>m</i> )	4,20-3,20 ( <i>m</i> )	80,21	80,1
<b>4''</b>	3,90-3,71 ( <i>m</i> )	4,20-3,20 ( <i>m</i> )	71,91	71,2
<b>5''</b>	3,90-3,71 ( <i>m</i> )	4,20-3,20 ( <i>m</i> )	82,74	82,6
<b>6a,b''</b>	3,90-3,71 ( <i>m</i> )	4,20-3,20 ( <i>m</i> )	63,02	62,9



---

## Capítulo 3

# PARTE EXPERIMENTAL





### 3. Parte Experimental

#### 3.1 *Materiais e métodos*

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN bem como as experiências de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMQC e HMBC foram obtidos utilizando um espectrómetro BRUKER Avance 400 operando a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ , à temperatura de 25 °C. Os valores dos desvios químicos destes espectros são dados em ppm e as constantes de acoplamento em Hz. O solvente utilizado foi  $\text{CDCl}_3$ , usando como padrão interno TMS, embora também tenha sido utilizado MeOD e acetona- $\text{d}^6$  em determinados casos.

Os reagentes utilizados no decurso deste trabalho experimental foram adquiridos da Sigma-Aldrich, Alfa Aesar e Fluka com uma pureza mínima de 98,0%. Os solventes adquiridos da VWR, de pureza p.a utilizados nas reacções foram, previamente, secos com peneiros moleculares.

As soluções foram concentradas num evaporador rotativo Büchi Rotavapor R-200 à temperatura de 40 °C.

Todas as reacções foram controladas por TLC (sílica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck) com detecção por luz ultravioleta e utilizando uma solução de ácido sulfúrico-etanol (2,5%), seguida de aquecimento com uma pistola de ar quente, embora para o caso de fenóis se tenha, também, utilizado uma solução  $\text{FeCl}_3/\text{EtOH}$  (5%). Para as diversas colunas cromatográficas recorreu-se à utilização de sílica gel 60 G (0,040-0,063 mm, Merck).

O espectro de massa com ionização por *electrospray* (ESIMS) foi obtido utilizando um espectrómetro de massa LCQDuo (Thermoquest). A amostra foi dissolvida em MeOH e a respectiva solução introduzida directamente no sistema. Este foi adquirido no modo de ionização positivo.

## 3.2 Síntese do dador de Glucosilo

### 3.2.1 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**78**)

A uma solução de NaH (1 M em DMF, 4,4 equiv.) foi adicionada gota a gota uma solução de D-glucopiranosídeo de metilo **70** (1,3 M em DMF, 5,14 mmol) a 0 °C. A mistura foi deixada em agitação durante cerca de 30 min até libertação de todo o H<sub>2</sub> formado. Em seguida, foi adicionado BnBr (4,4 equiv.), gota a gota, à temperatura ambiente. A agitação foi mantida durante cerca de 5 h e, em seguida foi adicionado MeOH (1 mL) e removido o DMF em alto vácuo. O resíduo remanescente foi dissolvido em DCM, lavado com água e solução aquosa de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O composto **78** foi purificado por CC (10:1 Etér P./EtOAc), na forma de óleo incolor, com um rendimento de 58 %.

Dados de **78**: R<sub>f</sub> = 0,68 (3:1 Et.P/EtOAc); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,54-7,31 (m, 20H, CH, Ph); 5,19; 5,17 (parte A do sistema AB, 1H, J=11,13 Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 5,04; 5,01 (parte A do sistema AB, 1H, J=10,86 Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 5,02; 4,99 (parte B do sistema AB, 1H, J=11,26 Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,93; 4,90 (parte A do sistema AB, 1H, J=12,21 Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,83 (*d*, 1H, J<sub>1,2</sub>=3,85 Hz, H-1); 4,82; 4,79 (parte B do sistema AB, 1H, J=12,21 Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,75; 4,72 (parte A do sistema AB, 1H, J=11,89 Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,68; 4,65 (parte B do sistema AB, 1H, J=10,94 Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,62; 4,59 (parte B do sistema AB, 1H, J=11,81 Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 4,21 (*t*, 1H, J<sub>3,4</sub>=9,25 Hz, H-3); 3,94 (*ddd*, 1H, J<sub>5,6a</sub>=1,73 Hz, J<sub>5,6b</sub>=3,23 Hz, H-5); 3,90-3,78 (m, 3H, H-4, H-6a, H-6b); 3,75 (*dd*, 1H, J<sub>2,3</sub>=9,67 Hz, H-2); 3,52 (*s*, 3H, OMe); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139,99; 138,44; 138,35; 138,10 (C<sub>q</sub>, Ph); 128,66; 128,60; 128,56; 128,30; 128,19; 128,12; 128,06; 127,90; 127,87; 127,80 (CH, Ph); 98,41 (C-1); 82,33 (C-3); 80,01 (C-2); 77,84 (C-4); 75,97; 75,24; 73,68; 73,80 (4× CH<sub>2</sub>, Ph); 70,23 (C-5); 68,64 (C-6); 55,37 (C, OMe).

### 3.2.2 2,3,4,6-Tetra-O-benzil-D-glucopiranosose (79)

#### 3.2.2.1 *Desmetilação com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e AcOH*

A uma solução do composto **78** (13,8 mmol) em AcOH (38 mL) foi adicionado H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3M (12 mL). Esta solução foi mantida em agitação e a 100 °C durante 22 h. Em seguida, foi adicionada água gelada (50 mL) e tolueno (50 mL). Extraíu-se a fase orgânica três vezes com água gelada e em seguida com uma solução saturada de NaCl em água. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O composto desejado foi purificado por CC (10:1 Éter P./EtOAc) com um rendimento de 21 %.

#### 3.2.2.2 *Desmetilação com HCl e AcOH*

A uma solução do composto **78** (13,5 mmol) em AcOH (374 mL) foi adicionada uma solução de HCl 6 M (52,5 mL). Esta mistura foi colocada sob agitação e a 90 °C durante 1 h. Em seguida foram adicionados 450 mL de água e 75 mL de hexano gelados, mantendo-se a agitação durante 1 h. O composto sólido (**79**) foi filtrado sob vácuo, lavado com hexano e seco em alto vácuo. A fase orgânica remanescente foi separada e concentrada. O composto **79** com um rendimento total de 51 % (proporção  $\alpha/\beta=2:1$ ).

Dados de **79**:  $R_f$  = 0,56 (3:1 Et.P/EtOAc); p.f. = 146,3-146,7 (Lit. [61] 149,0-149,5 °C);  $\alpha/\beta=2:1$ ; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,11-7,46 (m, 60H, CH, Ph); 5,22 (t, 5H,  $J_{1\alpha,2\alpha}=2,75$  Hz, H-1 $\alpha$ ); 4,99-4,44 (m, 25H, CH<sub>2</sub>Ph, H-1 $\beta$ ); 4,03 (ddd, 5H,  $J_{5\alpha,6\alpha\alpha}=2,33$  Hz,  $J_{5\alpha,6\beta\alpha}=3,61$  Hz;  $J_{4\alpha,5\alpha}=9,98$  Hz, H-5 $\alpha$ ); 3,98 (t, 2H,  $J_{3\beta,4\beta}=9,30$  Hz, H-3 $\beta$ ); 3,97 (t,  $J_{3\alpha,4\alpha}=9,29$  Hz, H-3 $\beta$ ); 3,72-3,52 (m, 10H, H-2  $\alpha$  e  $\beta$ , H-4  $\alpha$  e  $\beta$ , H-5 $\beta$  e H-6  $\alpha$  e  $\beta$ ); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138,83; 138,33; 138,01; 138,00 (C<sub>q</sub>, Ph  $\alpha$ ); 138,67; 138,48; 138,10; 137,95 (C<sub>q</sub>, Ph  $\beta$ ); 128,54; 128,47; 128,44; 128,40; 128,19; 128,09; 128,01; 127,97; 127,91; 127,84; 127,75; 127,67; 127,63(CH, Ph  $\alpha$  e  $\beta$ ); 97,66 (C-1 $\beta$ ); 91,51 (C-1 $\alpha$ ); 84,75 (C-2 $\beta$ ); 83,27 (C-3 $\beta$ ); 81,92 (C-3 $\alpha$ ); 80,13 (C-2 $\alpha$ ); 77,96 (C-4 $\beta$ ); 77,84 (C-4 $\alpha$ ); 75,93; 75,90; 75,23; 74,96; 73,71; 73,46 (CH<sub>2</sub>Ph,  $\alpha$  e  $\beta$ ); 70,46 (C-5 $\alpha$ , C-5 $\beta$ ); 68,71 (C-6 $\alpha$ ); 69,04 (C-6 $\beta$ ).

### 3.2.3 Fluoreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**35**)

O composto **79** (3,91 mmol) foi dissolvido em THF ou DCM (10,6 mL) a -30°C. Em seguida, foi adicionado DAST (1,5 equiv.) gota a gota, deixando a mistura atingir a temperatura ambiente. A agitação foi mantida durante 30 min à temperatura ambiente. Após este período a temperatura foi elevada até 75 °C permanecendo durante 1 h 30. Em seguida, a mistura reaccional foi arrefecida até -30 °C e adicionado MeOH (2 mL). A mistura foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> e extraída com Et<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. O composto **35** foi purificado por CC (10:1 Hex/EtOAc) e isolado com um rendimento de 23 % (1:2  $\alpha/\beta$ ) no caso do DCM e 12 % (1:4  $\alpha/\beta$ ) no caso do THF.

Dados de **35**: R<sub>f</sub> = 0,53 (4:1 Hex/EtOAc); p.f = 43,6-44,1 °C;  $\alpha/\beta$ =1:2; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,47-7,24 (m, 60H, CH, Ph); 5,67(*dd*, 1H, J<sub>1 $\alpha$ ,2 $\alpha$</sub> =2,52 Hz, J<sub>1 $\alpha$ ,F</sub>=53,21 Hz, H-1 $\alpha$ ); 5,36 (*dd*, 2H, J<sub>1 $\beta$ ,2 $\beta$</sub> =6,63 Hz, J<sub>1 $\beta$ ,F</sub>=52,63 Hz, H-2 $\beta$ ); 5,09-4,56 (m, 24H, CH<sub>2</sub>Ph  $\alpha$  e  $\beta$ ); 4,10 (*t*, 1H, J<sub>3 $\alpha$ ,4 $\alpha$</sub> =9,38 Hz, H-3 $\alpha$ ); 3, 88-3,67 (m, 12H, H-2 $\beta$ , H-3 $\beta$ , H-4  $\alpha$  e  $\beta$ , H-5 $\beta$ , H-6a e b); 3,65 (*dd*, 1H, J<sub>2 $\alpha$ ,3</sub>=9,67 Hz, H-2 $\alpha$ ); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138,55; 138,35; 138,05; 137,95; 137,95; 137,92; 137,79; 137,76 (C<sub>q</sub>, Ph  $\alpha$  e  $\beta$ ); 128,66; 128,56; 128,53; 128,27; 128,17; 128,13; 128,06; 128,04; 128,01; 127,96; 127,92; 127,94; 127,85 (CH, Ph  $\alpha$  e  $\beta$ ); 109,98 (*d*, J<sub>C-1 $\alpha$ ,F</sub>=227,77 Hz, C-1 $\beta$ ); 105,69 (*d*, J<sub>C-1 $\alpha$ ,F</sub>=215,93 Hz, C-1 $\alpha$ ); 83,53 (*d*, J=11,38 Hz, C-4 $\beta$ ); 81,66; 81,52; 81,45 (C-3  $\alpha$  e  $\beta$ ); 79,37 (*d*, J=24,87 Hz, C-4 $\alpha$ ); 76,70; 75,94; 75,28; 74,88 (CH<sub>2</sub>Ph  $\alpha$ ); 76,98; 75,57; 75,10; 73,67 (CH<sub>2</sub>Ph  $\beta$ ); 74,54 (*d*, J=2,20 Hz, C-2 $\beta$ ); 73,60 (*d*, J=2,49 Hz C-5 $\beta$ ); 72,76 (*d*, J=5,16 Hz, C-2 $\alpha$ , C-5 $\alpha$ ); 68,40 (*s*, C-6 $\beta$ ); 67,89 (*s*, C-6 $\alpha$ );

### 3.2.4 1-*O*-Acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosose (**71**)

Foi adicionado anidrido acético (2,0 mL) a uma solução do composto **79** (5,54 mmol) em piridina (28 mL). Foi, também, adicionada uma quantidade catalítica de DMAP à mistura reaccional e esta foi colocada em agitação durante cerca de 30 min à temperatura ambiente. A piridina foi removida em alto vácuo e o composto **71** foi purificado por CC (6:1 Éter P./EtOAc) sendo obtido na forma de óleo incolor e com um rendimento de 96 % ( $\alpha/\beta$ =3:1)

Dados de **71**:  $R_f$  = 0,79 (3:1 Et.P/EtOAc);  $\alpha/\beta$  = 3:1;  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  7,42-7,20 (m, 80H, CH, Ph); 6,46 (d, 3H,  $J_{1\alpha,2}$  = 3,32 Hz, H-1 $\alpha$ ); 5,69 (d, 1H,  $J_{1\beta,2}$  = 8,13 Hz, H-1 $\beta$ ); 5,05-4,53 (m, 32H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,03 (t, 3H,  $J_{3\alpha,4\alpha}$  = 9,27 Hz, H-3 $\alpha$ ); 3,65-3,84 (m, 14H, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ , H-3 $\beta$ , H-4  $\alpha$  e  $\beta$ , H-5 $\beta$ , H-6 a e b); 3,93-3,97 (m, 1H, H-5 $\alpha$ ); 2,12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>  $\beta$ ); 2,10 (s, 9H, OCH<sub>3</sub>  $\alpha$ );  $^{13}\text{C RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  169,52 (CO, Ac $\alpha$ ); 169,37 (CO, Ac $\beta$ ); 138,67; 138,41; 138, 14; 138,04; 137,91; 137,83; 137,63 (C<sub>q</sub>, Ph  $\alpha$  e  $\beta$ ); 128,55; 128,47; 128,43; 128,03; 127,95; 127,91; 127,89; 127,83; 127,77; 127,72; (CH<sub>2</sub>Ph  $\alpha$  e  $\beta$ ); 94,08 (C-1 $\beta$ ); 90,04 (C-1 $\alpha$ ); 81,71 (C-3 $\alpha$ ); 81,09 (C-3 $\beta$ ); 78,86 (C-2 $\alpha$ ); 76,97 (C-4 $\alpha$  e  $\beta$ ); 75,80; 75,51; 75,10; 73,26 (CH<sub>2</sub>Ph  $\alpha$ ); 75,75; 75,36; 73,60; 73,57 (CH<sub>2</sub>Ph  $\beta$ ); 75,08 (C-2 $\beta$ ); 72,86 (C-5 $\alpha$ ); 68,11 (C-6  $\alpha$  e  $\beta$ ); 21,20 (OCH<sub>3</sub>, Ac $\alpha$ ); 21,15 (OCH<sub>3</sub>, Ac $\beta$ )

### 3.3 Síntese do aceitador de glucosilo

#### 3.3.1 4,6-Bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona (**82**)

Foi preparada uma solução do acetofloroglucinol, (**72**, 8,92 mmol) em DCM (15,0 mL) à qual se adicionou DIPEA (2,2 eq) mantendo a mistura em agitação durante 15 min a 0 °C. Em seguida, foi adicionado EOMCl (2,2 equiv.) a 0 °C deixando a temperatura subir até aos 25 °C, mantendo assim 45 min. A mistura foi vertida sob água e extraída com clorofórmio. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução aquosa NaCl saturada, secas com MgSO<sub>4</sub> e concentradas em vácuo. O composto **82**, sólido laranja pálido, foi purificado por CC (10:1 Hex/Et<sub>2</sub>O) com um rendimento de 54 %.

Dados de **82**:  $R_f$  = 0,71 (2:1 Hex/EtOAc); p.f = 41,3-41,8 °C (Lit. [67] 42 °C)  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  13,73 (s, 1H, OH-4); 6,25 (d, 1H,  $J_{5,7}$  = 2,21 Hz, H-7); 6,22 (d, 1H,  $J_{5,7}$  = 2,21 Hz, H-5); 5,27 (s, 2H, H-1''); 5,19 (s, 2H, H-1'); 3,74 (d, 2H,  $J_{2'',3''}$  = 7,13 Hz, H-2''); 3,71 (q, 2H  $J_{2',3'} = 7,19$  Hz, H-2'); 2,64 (s, 3H, H-1); 1,22 (t, 3H, H-3''); 1,19 (t, 3H, H-3');  $^{13}\text{C RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  203,17 (C-2); 166,73 (C-4); 163,62 (C-6); 160,51 (C-8); 106,74 (C-3); 96,92 (C-5); 94,02 (C-7); 93,15 (C-1''); 92,70 (C-1'); 65,01 (C-2''); 64,72 (C-2'); 32,99 (C-1); 15,02 (C-3' e C-3'').

### 3.3.2 2-Benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona (83)

O composto **82** (0,234 mmol) foi dissolvido em DMF (0,4 mL) e, em seguida foi adicionado  $K_2CO_3$  (1,5 equiv.), mantendo-se a mistura em agitação durante 10 minutos à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado BnBr (1,5 equiv.) e a mistura foi aquecida até 80 °C durante 3 h. A mistura foi colocada em água (2,0 mL) e extraída com clorofórmio várias vezes. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água e solução aquosa NaCl saturada, secas com  $MgSO_4$  e concentradas em vácuo. O produto **83**, na forma de óleo alaranjado, foi purificado por CC (10:1 Hex/EtOAc) com um rendimento de 89 %.

Dados de **83**:  $R_f$  = 0,56 (3:1 Hex/EtOAc);  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,38-7,32 (m, 5H, CH, Ph); 6,53 (d, 1H,  $J_{5,7}$  = 2,21 Hz, H-5); 6,39 (d, 1H,  $J_{5,7}$  = 1,99 Hz, H-7); 5,18 (s, 4H, H-1' e H-1''); 5,05 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ); 3,69 (q, 2H,  $J_{2'',3''}$  = 7,00 Hz, H-2''); 3,68 (q, 2H,  $J_{2a',3'}$  = 7,06 Hz, H-2'); 2,48 (s, 3H, H-1); 1,20 (t, 3H, H-3''); 1,19 (t, 3H, H-3');  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  201,65 (C-2); 159,74 (C-6); 156,79 (C-8); 155,49 (C-4); 136,42 ( $C_q$ , Ph); 128,54; 127,93; 127,18 (CH, Ph); 116,08 (C-3); 96,42 (C-7); 95,12 (C-5); 93,46 (C-1''); 93,14 (C-1'); 70,42 ( $CH_2Ph$ ); 64,52 (C-2''); 64,33 (C-2'); 32,58 (C-1); 15,10 (C-3''); 15,06 (C-3').

### 3.3.3 2-Benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona (84)

A uma suspensão de **83** (6,67 mmol) em MeOH (47,9 mL) foi adicionada uma solução de HCl 2 M (6,3 mL). A mistura foi deixada em refluxo durante 1 h até ocorrer precipitação de cristais e, em seguida, deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, em agitação. Os cristais foram filtrados e lavados com água, obtendo-se o composto **84** com 91 % de rendimento.

Dados de **84**:  $R_f$  = 0,44 (2:1 Hex/EtOAc); p.f. = 224,6-226,1 °C (Lit. [67] p.f. = 245-246 °C);  $^1H$  RMN (acetona- $d_6$ )  $\delta$  13,97 (s, 1H, H-8); 9,51 (s, 1H, H-6); 7,37-7,58 (m, 5H, CH, Ph); 6,14 (d, 1H,  $J_{5,7}$  = 2,16 Hz, H-5); 5,98 (d, 1H,  $J_{5,7}$  = 2,16 Hz, H-7); 5,21 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ); 2,52 (s, 3H, H-1);  $^{13}C$  RMN (acetona- $d_6$ )  $\delta$  203,50 (C-2); 168,33 (C-8); 165,65 (C-6); 163,73 (C-4); 137,24 ( $C_q$ , Ph); 129,48; 129,11; 129,10 (CH, Ph); 106,20 (C-3); 96,86 (C-7); 92,99 (C-5); 71,71 ( $CH_2Ph$ ); 33,38 (C-1)

### 3.3.4 2,4-Dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (73)

#### 3.3.4.1 *A partir do composto 84*

A uma solução de **84** (54,5 mmol) e  $K_2CO_3$  (1,1 equiv.) em DMF (120 mL) a 0 °C, foi adicionado BnBr (1,1 equiv.). A mistura foi mantida em agitação durante 5 min e após este período deixou-se aquecer até à temperatura ambiente mantendo a agitação durante 2 h. A mistura foi colocada em HCl 1M (750 mL) e foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água e solução aquosa NaCl saturada, seca com  $MgSO_4$  e concentrada sob vácuo. O composto **73** foi purificado por CC (10:1 Hex/EtOAc) com um rendimento de 85 %.

#### 3.3.4.2 *A partir do composto 72*

A uma solução do composto **72** (59,5 mmol) em DMF, foi adicionado  $K_2CO_3$  (2,2 equiv.). Após 10 minutos de agitação foi adicionado BnBr (2,2 equiv.) e a mistura foi mantida em agitação durante 1 h. Após a reacção estar completa foi adicionado HCl 2M até pH 7. A mistura foi colocada em água e extraída com  $Et_2O$ . A fase orgânica foi lavada com solução aquosa NaCl saturada e água, seca com  $MgSO_4$  e concentrada sob vácuo. O composto **73**, sólido branco, foi obtido após purificação por CC (10:1 Hex/EtOAc) com um rendimento de 68 %.

Dados de **73**:  $R_f$  = 0,73 (4:1 Et.P./EtOAc); pf. 103,5-104,0 °C (Lit. [66] p.f. = 108-109 °C);  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  14,17 (s, 1H, OH-8); 7,47-7,40 (m, 20H, CH, Ph); 6,22 (d, 1H,  $J_{5,7}$ =2,32 Hz, H-7); 6,15 (d, 1H,  $J_{5,7}$ =2,32 Hz, H-5); 5,09 (s,  $CH_2Ph$ -4); 5,08 (s,  $CH_2Ph$ -6); 2,61 (s, 3H, H-1);  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  203,21 (C-2); 167,63 (C-6 e C-8); 162,05 (C-4); 135,92 ( $C_q$ -4); 135,67 ( $C_q$ -6); 128,80; 128,77; 128,52; 128,40; 128,06; 127,71 (CH, Ph); 106,34 (C-3); 94,78 (C-7); 92,36 (C-5); 71,17 ( $CH_2Ph$ -6); 70,26 ( $CH_2Ph$ -4); 33,41 (C-1).

### 3.4 C-Glicosilação

#### ***5-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (74)***

##### 3.4.1 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O como activador

###### ***3.4.1.1 Procedimento 1***

O composto **35** (0,203 mmol) foi dissolvido em DCM seco (2,1 mL) e a esta solução foi adicionado, a -78 °C, o composto **73** (2,0 equiv.), peneiros moleculares 4Å (50 mg) e BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,05 mL). A mistura foi mantida a esta temperatura e em agitação durante 30 min. e em seguida a temperatura foi aumentada gradualmente (-42 °C, 30 min; -20 °C, 30 min; 0 °C, 30 min, t.a, 1 h) Foi adicionada água à mistura e esta foi filtrada sob celite, extraída com DCM e concentrada sob vácuo. O composto **74** (óleo incolor) foi purificado por CC (10:1 Éter P./EtOAc) e isolado com um rendimento de 15 %.

###### ***3.4.1.2 Procedimento 2***

A uma mistura de **35** (0,203 mmol), **73** (2,0 equiv.), peneiros moleculares 4Å (50 mg) em DCM seco (2,1 mL), à temperatura de -20 °C e em agitação, foi adicionado BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,05 mmol). A mistura foi mantida em agitação durante 2 h sob atmosfera de árgon e a esta temperatura. Em seguida e durante 45 min. a mistura foi mantida em agitação à temperatura ambiente. Foi adicionada água à mistura e esta foi filtrada sob celite, extraída com DCM e concentrada sob vácuo. O composto **74** (óleo incolor) foi purificado por CC (10:1 Éter P./EtOAc) e isolado com um rendimento de 35 %.



### 3.4.2 TMSOTf como activador

Os compostos **73** (1,5 equiv.) e **79** (0,708 mmol) foram dissolvidos em DCM seco (7,7 mL) na presença de peneiro moleculares 4Å (150 mg) a -78 °C. Em seguida, foi adicionado TMSOTf (2,0 equiv.) e a mistura reaccional foi mantida em agitação a -78 °C durante 30 min. Após este período aumentou-se a temperatura gradualmente até à temperatura ambiente à qual ficou em agitação durante 1 h e, em seguida, foi adicionada água. A mistura foi extraída com DCM, seca  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. O composto final (óleo incolor) foi purificado por CC (10:1 Éter P./EtOAc) e isolado com um rendimento de 18 %.

### 3.4.3 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$ como activador

A uma mistura de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (1,5 equiv.),  $\text{AgClO}_4$  (1,5 equiv.), **73** (2,0 equiv.) e peneiros moleculares 4Å (200 mg) em DCM seco foi adicionado **35** (0,143 mmol) a -78 °C. A temperatura foi aumentada gradualmente até -20 °C durante 30 min. Após mais 30 min de agitação foi adicionada uma solução de  $\text{NaHCO}_3$ . A mistura foi filtrada sob celite seguida de extracção com DCM e purificação por CC (5:1 Éter P./EtOAc) isolando o composto **74** (óleo incolor) com rendimento de 11 %.

### 3.4.4 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como activador

O composto **71** (2,20 mmol) foi dissolvido em DCE (10 mL) na presença de drierite (500 mg) e colocado em agitação a -30 °C. A esta solução foi adicionado o composto **73** (2,0 equiv.) e o activador  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (0,2 equiv.). Após 30 min. a -30 °C a mistura foi deixada em agitação durante 5 h à temperatura ambiente. Foi adicionada água (50 mL) e a mistura foi filtrada sob celite, extraída com DCM e concentrada sob vácuo. O composto **74** (óleo incolor) foi purificado por CC (10:1 Éter P./EtOAc) e isolado com um rendimento de 49 %.

Dados de **74**:  $R_f = 0,33$  (4:1 Et.P./EtOAc);  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  14,54; 14,36 (*s* cada, 1H, OH-2)\*; 7,53-7,00 (m, 30H, CH, Ph); 6,06; 6,01 (*s* cada, 1H, H-7)\*; 5,17-4,31 (m, 13H, CH<sub>2</sub>Ph, H-1'); 3,91-3,58 (m, 6H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6a' e H-6b'); 2,63; 2,60 (*s* cada, 3H, H-1)\*;  $^{13}\text{C RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  203,56; 203,36 (C-2)\*; 165,12; 165,05 (C-4)\*; 164,23; 163,51 (C-6)\*; 162,48; 162,27 (C-8)\*; 139,08; 138,95; 138,63; 138,54; 138,47; 138,34; 136,34; 136,18; 135,58; 135,54; (C<sub>q</sub>, Ph)\*; 128,91; 128,87; 128,65; 128,45; 128,43; 128,41; 128,10; 128,06; 128,01; 127,94; 127,79; 127,75; 127,72; 127,55; 127,45; 127,28; 127,08; 126,90 (CH, Ph)\*; 106,80; 106,66 (C-5)\*; 105,92; 105,47 (C-3)\*; 89,25; 89,09 (C-7)\*; 87,86 (C-3'); 79,79; 79,40 (C-5')\*; 78,55; 78,33 (C-4')\*; 75,66; 75,52; 75,18; 75,05; 72,76; 72,44; 70,68; 70,11 (CH<sub>2</sub>Ph); 74,32 (C-2'); 71,05; 70,95 (C-1')\*; 69,68 (C-6'); 33,76; 33,66 (C-1)\*; \* são observados dois picos referentes aos rotâmeros na proporção 1:1,6.

### 3.5 Condensação aldólica

***1-[3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (76) e 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (86)***

#### 3.5.1 Método com NaOMe-MeOH

A uma solução de **74** (0,087 mmol) e **75** (1,5 equiv.) de 1,4-dioxano (1,2 mL), foi adicionada uma solução 28% NaOMe-MeOH (0,6 mL). A mistura reaccional foi mantida em agitação à temperatura ambiente durante 20 h e em seguida 24 h em refluxo. Foi adicionado HCl 2M à mistura e esta foi, posteriormente, extraída com DCM, lavada com água e solução aquosa NaCl saturada e seca com MgSO<sub>4</sub>. O composto **76**, óleo laranja, foi isolado através de CC (10:1 Éter P./EtOAc) com rendimento de 21%.

### 3.5.2 Método com KOH

A uma solução de **74** (1,42 mmol) e **75** (1,5 equiv.) em MeOH (16 mL), foi adicionado KOH (6 equiv.). A mistura foi deixada em agitação e em refluxo durante 24 h. Após este período foi adicionada uma solução de HCl 2M e a mistura foi extraída com DCM três vezes, lavada com solução aquosa NaCl saturada, seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os compostos **76** e **85a** (óleos amarelos alaranjados) foram purificados e isolados por CC (6:1 Éter P./EtOAc), com rendimentos de 4 % e 42 %, respectivamente.

O composto **85a** (0,45 mmol) foi dissolvido em piridina (4,9 mL) e foi adicionado Ac<sub>2</sub>O (0,3 mL). A mistura foi colocada em agitação na presença de uma quantidade catalítica de DMAP durante 30 min à temperatura ambiente. Após a reacção estar completa foi removida a piridina sob alto vácuo e purificado e isolado o composto **86** (óleo amarelo) por CC (5:1 Éter P/EtOAc) com um rendimento de 93 %. O composto **76** foi igualmente acetilado sendo o procedimento igual ao descrito em cima, originando o composto **86**, com um rendimento semelhante.

#### 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (**86**)

Dados de **86**: R<sub>f</sub> = 0,50 (3:1 Et.P./EtOAc); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,21 (m, 38H, CH, Ph, H-3, H-3', H-5'); 6,96 (d, 1H J<sub>2',3'</sub>=8,62Hz, H-6'); 6,91 (d, 1H J<sub>2,3</sub>=16,15 Hz, H-2); 6,43 (s, 1H, H-5''); 5,14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph-7); 5,04-4,14 (m, CH<sub>2</sub>Ph, H-1''', H-2'''); 3,91-3,58 (m, H-3''', H-4''', H-5'''; H-6a''', H-6b'''); 2,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, Ac); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 191,98 (C-1); 169,09 (CO, Ac); 160,57 (C-6''); 159,48 (C-1', C-4'); 157,37 (C-4''); 149,00 (C-2''); 144,91 (C-3); 138,77; 138,62; 138,46; 137,97; 136,52; 136,46 (C<sub>q</sub>, Ph); 136,00 (C<sub>q</sub>, Ph-7); 128,69; 128,67; 128,62; 128,59; 128,57; 128,43; 128,36; 128,26; 128,25; 128,21; 128,16; 128,10; 128,07; 128,01; 128,00; 127,87; 127,83; 127,81; 127,76; 127,71; 127,67; 127,63; 127,48; 127,40; 127,35; 127,29; 127,14; 127,13; 126,94, 126,12 (CH, Ph); 126,22 (C-3', C-5'); 125,92 (C-2); 118,31 (C-1''); 114,92 (C-2', C-6'); 112,80 (C-3''); 96,33 (C-5''); 86,95 (C-3'''); 80,97 (C-2'''); 79,06 (C-5'''); 77,97 (C-4'''); 75,91; 74,88; 73,72; 74,23; 73,15; 71,38; 70,77 (CH<sub>2</sub>Ph); 73,91 (C-1'''); 69,84 (CH<sub>2</sub>Ph-7); 68,78 (C-6'''); 20,88 (OCH<sub>3</sub>).

### 3.6 *Rearranjo oxidativo*

#### ***8-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona (77)***

##### 3.6.1 Rearranjo oxidativo com HTIB

A uma solução metanólica (2 mL) de **76** (0,0976 mmol), foi adicionado HTIB (**89**, 1 equiv.) à temperatura ambiente durante 24 h em agitação. Após este período uma solução H<sub>2</sub>O-MeOH de NaOH [4,8 mL, contendo NaOH (6 equiv., 25,4 mg)] foi adicionada e a agitação foi mantida por mais 24 h. A mistura reaccional foi extraída com DCM e a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>. A concentração do extracto originou um óleo castanho sendo posteriormente sujeito a uma CC (3:1 Éter P./EtOAc). O composto **77** foi, então, isolado com um rendimento de 13 %.

##### 3.6.2 Rerranjo oxidativo com HTIB *in situ*

A uma solução metanólica (24 mL) de **76** (0,523 mmol), foi adicionada uma mistura de DIB (**88**, 3 equiv.) e TsOH.H<sub>2</sub>O (**87**, 3 equiv.) à temperatura ambiente durante 24 h em agitação. Após este período uma solução de NaOH em H<sub>2</sub>O-MeOH [(1:1, v/v), 7 mL, contendo NaOH (6 equiv., 125 mg)] foi adicionada e a agitação foi mantida por mais 24 h. A mistura reaccional foi extraída com DCM e a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>. A concentração do extracto originou um óleo castanho sendo posteriormente sujeito a uma CC (4:1 Éter P./EtOAc). O composto **77** foi isolado com um rendimento de 21 %.

##### 3.6.2.1 *Síntese de HTIB*

TsOH.H<sub>2</sub>O (**87**, 2 equiv.) foi dissolvido na quantidade mínima de MeCN e adicionado a uma suspensão de DIB (**88**, 3,1 mmol) em MeCN (7 mL) à temperatura ambiente. A mistura aclarou rapidamente e ganhou uma coloração amarela. Após 45 minutos formaram-se uns cristais de

cor amarelo pálido. Os cristais são lavados com acetona (para remover TsOH) e com éter (para remover AcOH) e secos sob vácuo. O composto **89** foi obtido com um rendimento de 80 %.

Dados de **89**:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 (*d*, 2H,  $J=7,12$  Hz); 7,87 ppm (*t*, 1H,  $J=7,12$  Hz); 7,69-7,75 (*m*, 4H); 7,25 (*d*, 2H,  $J=7,12$  Hz); 2,39 (*s*, 3H).

### 3.6.3 Arranjo Oxidativo com TTN

Foi adicionado TTN (2,0 equiv.) a uma solução de **86** (0,47 mmol) em  $\text{CH}(\text{OMe})_3$  (12,8 mL) e MeOH (12,8 mL), a qual foi mantida em agitação durante 23 h a 40 °C. A mistura foi colocada em água e extraída com tolueno duas vezes. A fase orgânica foi lavada com água e solução aquosa NaCl saturada, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo.

Foi colocada em refluxo durante 20 h uma mistura do resíduo obtido com 1,4-dioxano (1,3 mL), MeOH (6,4 mL) e HCl 10% (0,6 mL). A mistura foi extraída com tolueno, lavada com água e solução aquosa NaCl saturada, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. Através de CC (5:1 Éter P./EtOAc) foi isolado o composto **77** com um rendimento de 15 %. O composto **90** foi isolado por CC (7:1 Éter P./EtOAc) para confirmação da sua estrutura, antes de proceder ao segundo passo

#### **8-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona (77)**

Dados de **77**:  $R_f$  = 0,40 (3:1 Et.P./EtOAc); p.f = 140,1-140,3 °C;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (*s*, 1H, H-1); 7,49-6,65 (*m*,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6,31 (*s*, 1H, H-6); 5,14 -3,36 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  e prótons do açúcar)

#### **1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona (90)**

Dados de **90**:  $R_f$  = 0,34 (3:1 Et.P./EtOAc);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-6,77 (*m*, 35H,  $\text{CH}$ , Ph); 6,99 (*d*, 2H,  $J_{2,3'}=J_{5,6'}=8,47$  Hz, H-2', H-6'); 5,05-4,79 (*m*, 2H, H-2, H-3), 7,00 (*d*, 2H, H-3', H-5'); 6,33; 6,15 (*s*, 1H, H-6)\*; 5,00 (*s*, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ -4'); 4,88-4,47 (*m*, 15H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , H-1''')

3,88-3,58 (m, 6H, H-2''', H-3''', H-4''', H-5''', H-6a'', H-6b''); 3,40; 3,30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,11; 3,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,18; 2,03(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, Ac); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 197,13 (C-1); 169,29(CO, OAc); 159,89; 159,79 (C-4'')\*; 158,00; 157,91 (C-4', C-6'')\*; 157,48; 157,30 (C-2'')\*; 138,78; 138,64; 138,44; 138,34; 138,12; 138,06; 136,99; 136,94 (C<sub>q</sub>, Ph); 136,11; 135,94 (C<sub>q</sub>, Ph-4')\*; 130,56; 130,33 (C-1')\*; 128,65; 128,56; 128,53; 128,50; 128,45; 128,37; 128,21; 128,18; 128,12; 128,04; 127,96; 127,91; 127,83; 127,76; 127,52; 127,45; 127,40; 127,95 (CH, Ph)126,89; 126,81 (C-2', C-6')\*; 118,59; 117,55 (C-1'')\*; 114,65; 114,53 (C-3', C-5')\*; 113,08; 112,37 (C-3'')\*; 106,29; 105,10 (C-3)\*; 96,60; 96,77 (C-5'')\*; 87,01 (C-3'''); 81,91; 81,21 (C-2''')\*; 79,36; 79,20 (C-5''')\*; 78,01; 77,95 (C-4''')\*; 75,91; 75,08; 75,05; 75,03; 74,68; 72,84; 72,81; 71,24; 70,43 (CH<sub>2</sub>Ph) 73,53 (C-1'''); 71,16; 71,10 (CH<sub>2</sub>Ph-4')\*; 69,53; 69,08 (C-6''')\*; 61,00 (C-2); 57,10; 55,52 (OCH<sub>3</sub>)\*; 53,18; 53,14 (OCH<sub>3</sub>)\*; 21,11; 21,01 (OCH<sub>3</sub>, OAc)\*; \* são observados dois picos referentes aos rotâmeros na proporção 1:1,6.

### 3.7 Hidrogenação catalítica

#### Síntese de 8-β-C-glucosilgenisteína (18)

A uma solução de **77** (100 mg, 0,094 mmol) em MeOH (3 mL) e EtOAc (1 mL) foi adicionado *ca.* 25 mg Pd 10% e manteve-se esta mistura em agitação à temperatura ambiente durante 2 h, sob hidrogénio. O catalisador foi removido por filtração utilizando celite e lavado com MeOH. O filtrado foi concentrado sob vácuo e purificado por CC (6:1 Et. P./EtOAc). O composto final, **18**, foi obtido com 72 % de rendimento.

Dados de **18**: R<sub>f</sub> = 0,35 (1:1 Et.P./EtOAc); <sup>1</sup>H RMN (MeOD) δ 8,12 (s, 1H, H-1); 7,37 (d, 2H, J<sub>2,3</sub>=8,67 Hz, H-2', H-6'); 6,84 (d, 2H, J<sub>2,3</sub>=8,67 Hz, H-3', H-5'); 6,29 (s, 1H, H-6); 4,95-4,90 (m, 1H, H-1'')\*; 4,14-4,09 (m, 1H, H-2''); 3,50-3,40 (m, 1H, H-3''); 3,90-3,71 (H-4'', H-5'', H-6a'' e H-6b''); <sup>13</sup>C RMN (MeOD) δ 182,67 (C-4); 164,81 (C-7); 163,54 (C-5); 158,95 (C-8<sup>a</sup>, C-4'); 154,82 (C-2); 131,72 (C-2', C-6'); 124,57 (C-3); 124,29 (C-1'); 116,42 (C-3', C-5'); 105,59 (C-4a); 104,75 (C-8); 97,86 (C-6); 72,95 (C-1''; C-2''); 80,21 (C-3''); 71,91 (C-4''); 82,74 (C-5''); 63,02 (C-6''); sinal sobreposto com o sinal de referência do MeOD.

---

## Capítulo 4

# CONCLUSÃO





## 4. Conclusão

Este trabalho teve como objectivo principal a investigação da síntese do composto 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína, um dos compostos maioritários da planta *G. tenera* endémica da Ilha da Madeira.

A via sintética da molécula-alvo envolveu a preparação de dadores e aceitadores de glucosilo devidamente protegidos e apropriados para a reacção de C-glucosilação. Os vários dadores de glucosilo foram escolhidos de acordo com o activador pretendido. No caso dos fluoretos de glucosilo o activador mais eficiente foi o  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Quando iniciada a reacção a  $-78^\circ\text{C}$ , o rendimento foi apenas de 11 % mas, quando a temperatura inicial foi de  $-20^\circ\text{C}$ , o rendimento foi de 35 %. Este resultado pode ser devido a que a mistura reaccional não ficou homogénea à temperatura mais baixa. Para acetatos de glucosilo foi utilizado o activador  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , obtendo-se o composto com 49 % de rendimento. Este último activador revelou ser o mais eficaz neste tipo de reacções, proporcionando reacções mais limpas e com melhor rendimento.

A síntese do aceitador de glucosilo, 2-hidroxi-4,6-dibenziloxiacetofenona, foi realizada primeiramente utilizando passos de protecção/desprotecção a partir de acetofloroglucinol. Contudo, foi possível obter o referido aceitador de glucosilo num só passo procedendo a uma dibenzilação dos grupos OH em C-4 e C-6 do acetofloroglucinol. Apesar do rendimento total ser ligeiramente inferior (69 %) ao do primeiro método (79 %), optou-se por este último que reduz a quantidade de reagentes/solventes utilizados na síntese deste composto.

A síntese da chalcona, que envolveu uma reacção do tipo condensação aldólica, foi realizada com sucesso utilizando KOH como base, em vez do método descrito na literatura. No entanto, o produto pretendido não foi obtido directamente com elevado rendimento, tendo isolado maioritariamente um composto intermediário, que não sofreu desidratação. Como tal, foi necessário proceder a uma acetilação da mistura reaccional, ocorrendo à eliminação de AcOH e subsequente formação da chalcona acetilada, cuja estrutura foi confirmada por RMN e MS.

A formação do núcleo flavonóide foi levada a cabo através de um rearranjo oxidativo onde o grupo PhOBn migra do carbono terminal da dupla ligação da chalcona para o carbono adjacente com a concomitante formação de um acetal dimetílico no carbono terminal. Este rearranjo oxidativo foi realizado utilizando dois agentes diferentes nomeadamente, TTN e HTIB, embora o HTIB possa ser utilizado de duas formas distintas, sintetizado previamente ou

obtido *in situ*. Em seguida, a hidrólise do acetal em meio ácido ou básico, dependendo do agente utilizado, levou à formação da isoflavona (fecho do anel C). O método utilizando TTN demonstrou ser o mais eficaz na obtenção da glucosilisoflavona perbenzilada, com um rendimento de 23 % quando o material de partida possui o grupo OH-2'' acetilado, um valor ligeiramente inferior ao descrito na literatura (33%) para este composto e 15 % quando não se encontra protegido, pois a presença de OH livre dificulta a interacção entre o agente oxidativo e o substrato, confirmando os resultados reportados na literatura.

O último passo para a obtenção do composto pretendido, 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína, envolveu uma hidrogenação catalítica, com um rendimento de 72 %, de forma a remover todos os grupos benzilo da molécula. Através de RMN confirmou-se a estrutura deste composto e o principal objectivo deste trabalho foi cumprido.

Futuramente, pretende-se otimizar as condições reaccionais de alguns passos reaccionais e proceder à avaliação das propriedades antidiabéticas do composto 8- $\beta$ -C-glucosilgenisteína.

---

## Capítulo 5

## BIBLIOGRAFIA



## 5. Bibliografia

- [1] Flavonóides – <http://www.iupac.org/goldbook/F02424.pdf> (5 de Dezembro de 2009)
- [2] G. R. Beecher, *The J. Nutrit.*, **133** (2003) 3248S-3254S
- [3] A. F. Costa, *Farmacognosia* vol. II, 2ª ed., Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, **1968**, págs. 195-220
- [4] B. S. Winkel, *The Science of Flavonoids*, 1ª ed., Columbus, Ohio, Springer, **2006**, Capítulo 3
- [5] A. P. Rauter, A. Martins, C. Borges, J. Ferreira, J. Justino, M. Bronze, A. V. Coelho, Y. Choi, R. Verpoorte, *J. Chromatog. A*, **1089** (2005) 59–64
- [6] *Genista tenera* – <http://www.uma.pt/biopolis/planta.php?id=693> (18 de Janeiro de 2010)
- [7] [http://www.madeiranature.com/index/cms/page/-/page/nature\\_flora\\_endemic\\_indigenous\\_other\\_endemics/lang/pt/articleId/431/articleTitle/piorno](http://www.madeiranature.com/index/cms/page/-/page/nature_flora_endemic_indigenous_other_endemics/lang/pt/articleId/431/articleTitle/piorno) (20 de Janeiro de 2010)
- [8] *Genista tenera* – <http://www.uma.pt/biopolis/planta.php?id=693> (21 de Janeiro de 2010)
- [9] A. P. Rauter, A. Martins, R. Lopes, J. Ferreira, L.M. Serralheiro, M. Araújo, C. Borges, J. Justino, F.V. Silva, M. Goulart, J. Oates, J. Rodrigues, E. Edwards, J.P. Noronha, R. Pinto, H. Filipe, *J. Ethnopharm.*, **122** (2009) 384–393
- [10] E. L. Edwards, J.A. Rodrigues, J. Ferreira, D. Goodall, A. P. Rauter, J. Justino, J. Oates, *Electrophoresis*, **27** (2006) 2164–2170
- [11] A. P. Rauter, A. Martins, C. Borges, H. M. Filipe, R. Pinto, B. Sipodes, J. Justino, *Phytother. Res.*, **24** (2010) S133–S138
- [12] R. A. Dixon, D. Ferreira, *Phytochemistry* **60** (2002) 205–211
- [13] A. P. Rauter, R. G. Lopes, A. Martins, *Nat. Prod. Commun.*, **2** (11) (2007) 1175-1196
- [14] A. D. McNaught, *Pure Appl. Chem.*, **68** (1996) 1919-2011
- [15] R. G. Santos, A. R. Jesus, J. M. Caio, A. P. Rauter, *Cur. Org. Chem.* **14** (2010), *in press*
- [16] T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *Synlett* **27** (1991) 709-711
- [17] T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **30** (45) (1989) 6185-6188
- [18] T. Kumazawa, Y. Akutsu, S. Matsuba, S. Sato, J. Onodera, *Carbohydr. Res.*, **320** (1999) 129–137

- [19] T. Kumazawa, S. Sato, S. Matsuba, J. Onodera, *Carbohydr. Res.*, **332** (2001) 103–108
- [20] T. Hosoya, Y. Ohashi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **37** (5) (1996) 663–666
- [21] T. Matsumoto, M. Katsuki, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **29** (1988) 6935–6938
- [22] E. El Telbani, S. El Desoky, M. Hammad, A. Rahman, R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **11** (1998) 2317–2322
- [23] S. Hanessian, *Chem. Rev.*, **100** (2000) 4443–4463
- [24] K. Toshima, G. Matsuo, T. Ishizuka, Y. Ushiki, M. Nakata, S. Matsumura, *J. Org. Chem.*, **63** (7) (1998) 2307–2313
- [25] T. Kumazawa, K. Ohki, M. Ishida, S. Sato, J. Onodera, S. Matsuba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68** (1995) 1379–1384
- [26] T. Kometani, H. Kondo, Y. Fujimori, *Synthesis-Stuttgart*, **12** (1988) 1005–1007
- [27] S. Sato, K. Hiroe, T. Kumazawa, O. Jun-ichi, *Carbohydr. Res.*, **341** (2006) 1091–1095
- [28] T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **113** (1991) 6982–6992
- [29] K. Oyama, T. Kondo, *J. Org. Chem.*, **69** (2004) 5240–5246
- [30] Matsumoto, T., Hosoya, T., Suzuki, K., *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 4629–4632
- [31] D. Levy, P. Fügedi, *The Organic Chemistry of Sugars*, 1<sup>st</sup> ed., New York, Taylor & Francis, **2006**, Cap. 7
- [32] T. Matsumoto, M. Katsuki, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **30** (1989) 833–836
- [33] J. Mahling, K. Jung, R. Schmidt, *Lieb. Ann.*, **3** (1995) 461–466
- [34] E. El Telbani, S. El Desoky, M. Hammad, A. Rahman, R. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, **306** (1998) 463–467
- [35] T. Kumazawa, M. Ishida, S. Matsuba, S. Sato, Onodera, *Carbohydr. Res.*, **297** (1997) 379–383
- [36] Y. Li, G. Wei, B. Yu, *Carbohydr. Res.*, **341** (2006) 2717–272
- [37] E. Palmacci, P. Seeberger, *Org. Lett.*, **3** (2001) 1547–1550
- [38] H. Herzner, E. Palmacci, P. Seeberger, *Org. Lett.*, **4** (2002) 2965–2967
- [39] K. Toshima, G. Matsuo, M. Nakata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **8** (1994) 997–998
- [40] K. Toshima, *Carbohydr. Res.*, **341** (2006) 1282–1297
- [41] K. Toshima, G. Matsuo, T. Ishizuka, M. Nakata, M. Kinoshita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1992) 1641–1642

- [42] A. Ben, T. Yamauchi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett*, 2 (**2004**) 225-230
- [43] S. Sato, T. Akiya, T. Suzuki, J. Onodera, *Carbohydr. Res.*, 15 (**2004**) 2611-2614
- [44] C. Yamada, K. Sasaki, S. Matsumura, K. Toshima, *Tetrahedron Lett.*, 48 (**2007**) 4223-4227
- [45] K. Toshima, Y. Ushiki, G. Matsuo, S. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, 38 (**1997**) 7375-7378
- [46] M. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., New York: Wiley Interscience, **2001**, págs. 1218–1223
- [47] T. W. G. Solomons, C. B. Fryhle, *Organic Chemistry*, 8th ed, New Jersey, John Wiley & Sons, **2004**, a) págs. 779-788, b) pág. 790
- [48] M. Tsukayama, A. Oda, Y. Kawamura, M. Nishiuchi, K. Yamashita, *Tetrahedron Lett.*, 42 (**2001**) 6163–6166
- [49] D. Lee, W. Zhang, V. Karnati, *Tetrahedron Lett.* 44 (**2003**) 6857–6859
- [50] T. Horie, T. Yamada, Y. Kawamura, M. Tsukayama, M. Kuramoto, *J. Org. Chem.*, 57 (**1992**) 1038-1042
- [51] Y. Kawamura, M. Maruyama, T. Tokuoka, M. Tsukayama, *Synthesis*, 17 (**2002**) 2490–2496
- [52] A. McKillop, B. Swann, M. Ford, E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, 95(11) (**1973**) 3641-3645
- [53] E. Taylor, R. Conley, D. Johnson, *J. Org. Chem.*, 45, (**1980**) 3433-3436
- [54] M. Justik, G. Koser, *Tetrahedron Lett.*, 45 (**2004**) 6159–6163
- [55] G. Zhang, Z. Guo, Y. Hui, *Synthetic Commun.*, 27(11) (**1997**) 1907-1917
- [56] X. Li, Z. Li, P. Zhang, H. Chen, S. Ikegami, *Synthetic Commun.*, 37(13) (**2007**) 2195- 2202
- [57] W. Lu, L. Navidpour, S. Taylor, *Carbohydr. Res.*, 340 (**2005**) 1213–1217
- [58] P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, *Tetrahedron*, 49 (8) (**1993**) 1619-1624
- [59] H. Jensen, G. Limberg, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, 302 (**1997**) 109-112
- [60] T. Iversen, D. Bundle, *Chem. Commun.*, (**1981**) 1240-1241
- [61] A. Presser, O. Kunert, I. Pötschger, *Chem. Monthly*, 137, (**2006**) 365–374
- [62] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 1<sup>st</sup> ed., Hamburg, Wiley-VCH, **2000**, pág. 41
- [63] S. Koto, N. Morishima, Y. Miyata, S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 49 (**1976**) 2639-2640
- [64] M. Yokoyama, *Carbohydr. Res.*, 327 (**2000**) 5–14

- [65] P. Nyffeler, S. Durón, M. Burkart, S. Vincent, C. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, (2005) 192-212
- [66] M. Burkart, Z. Zhang, S. Hung, C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **119** (49) (1997) 11743-11746
- [67] J. C. López, P. Bernal-Albert, C. Uriel, S. Valverde, A. M. Gómez, *J. Org. Chem.*, **72** (26) (2007) 10268-10271
- [68] I. Street, S. Withers, *Can. J. Chem.*, **64** (1986) 1400
- [69] T. Kumazawa, T. Kimura, S. Matsuba, S. Sato, J. Onodera, *Carbohydr. Res.*, **334** (2001) 183-193
- [70] T. Kumazawa, T. Minatogawa, S. Matsuba, S. Sato, J. Onodera, *Carbohydr. Res.*, **329** (2000) 507-513
- [71] G. Koser, R. Wettach, *J. Org. Chem.*, **42** (8) (1977) 1476-1478
- [72] G. Koser, R. Wettach, *J. Org. Chem.*, **41** (22) (1976) 3609-3611

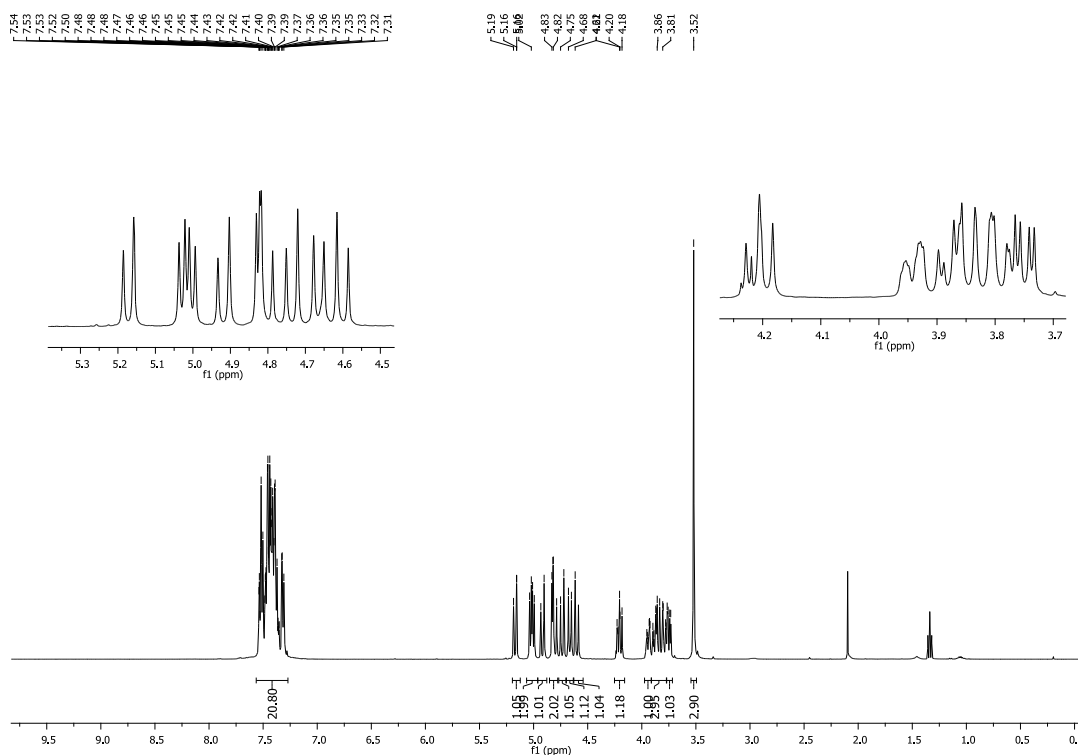


---

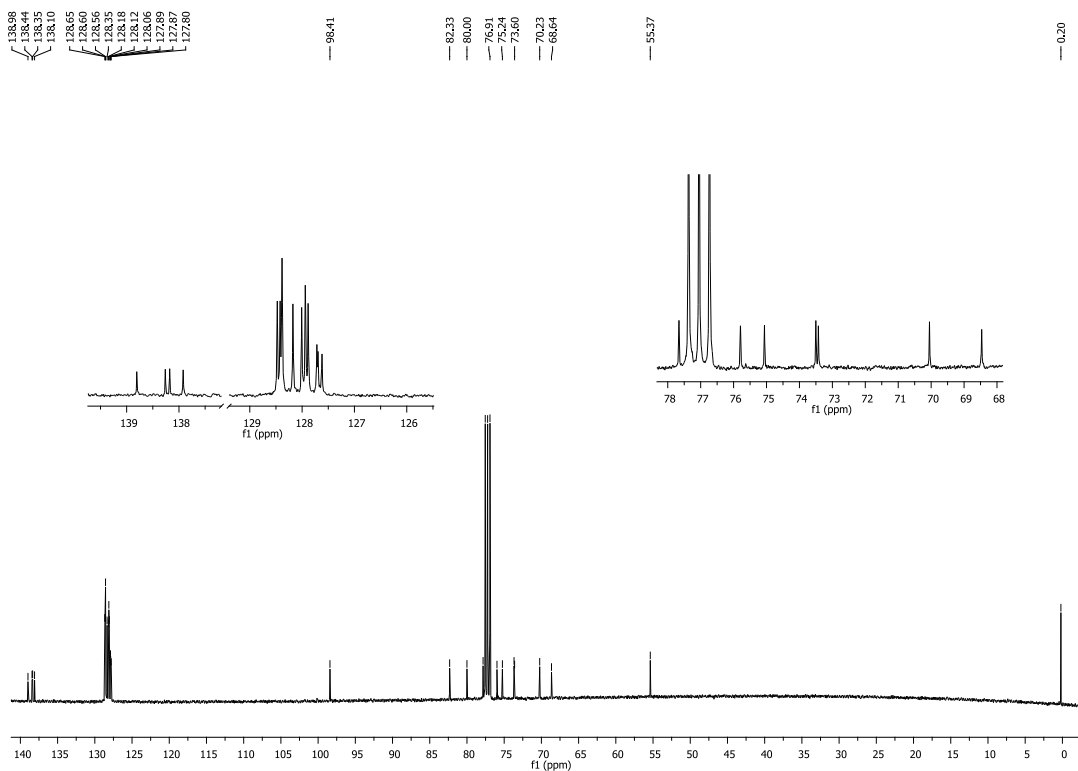
## Capítulo 6 **ANEXOS**



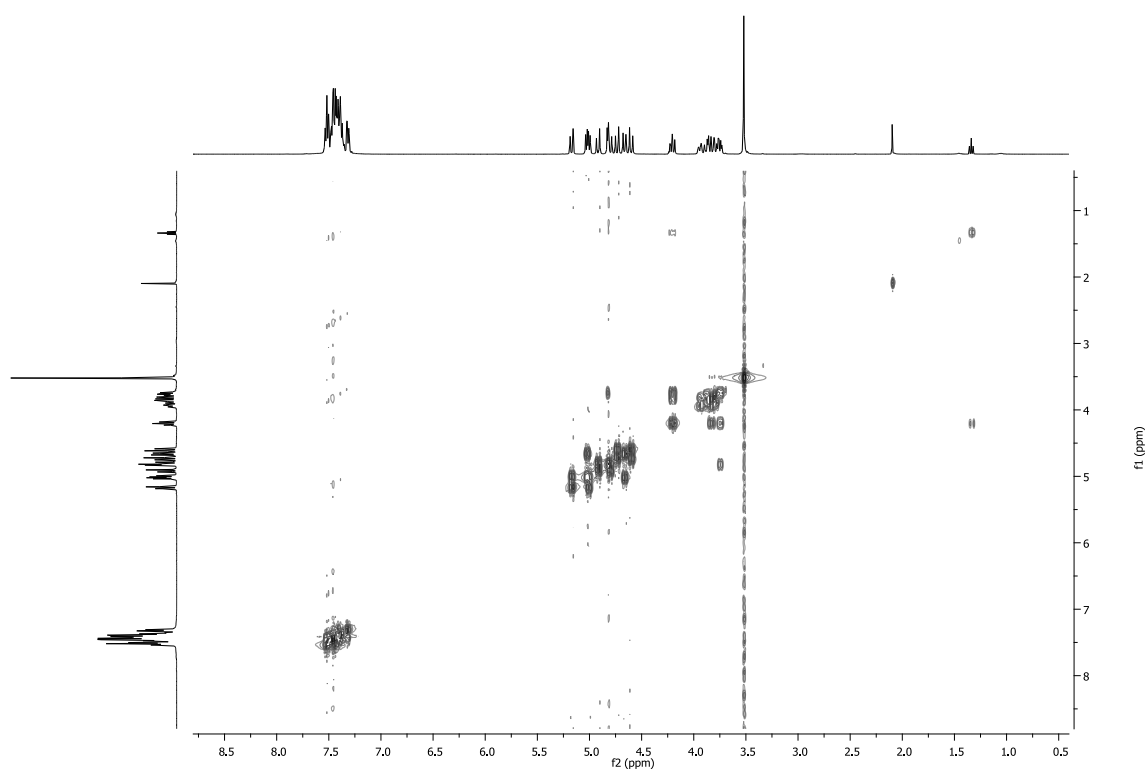
**Anexo A.** Espectros de RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**78**) em  $\text{CDCl}_3$



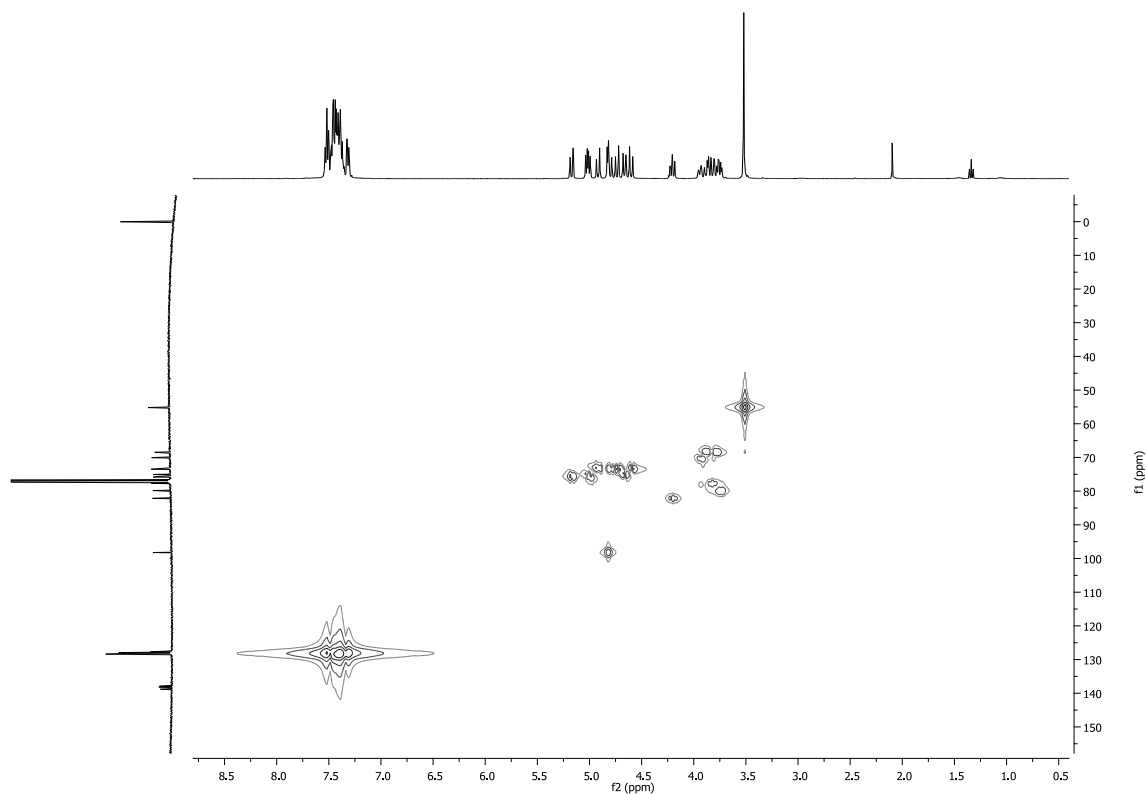
**Figura A.1.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**78**)



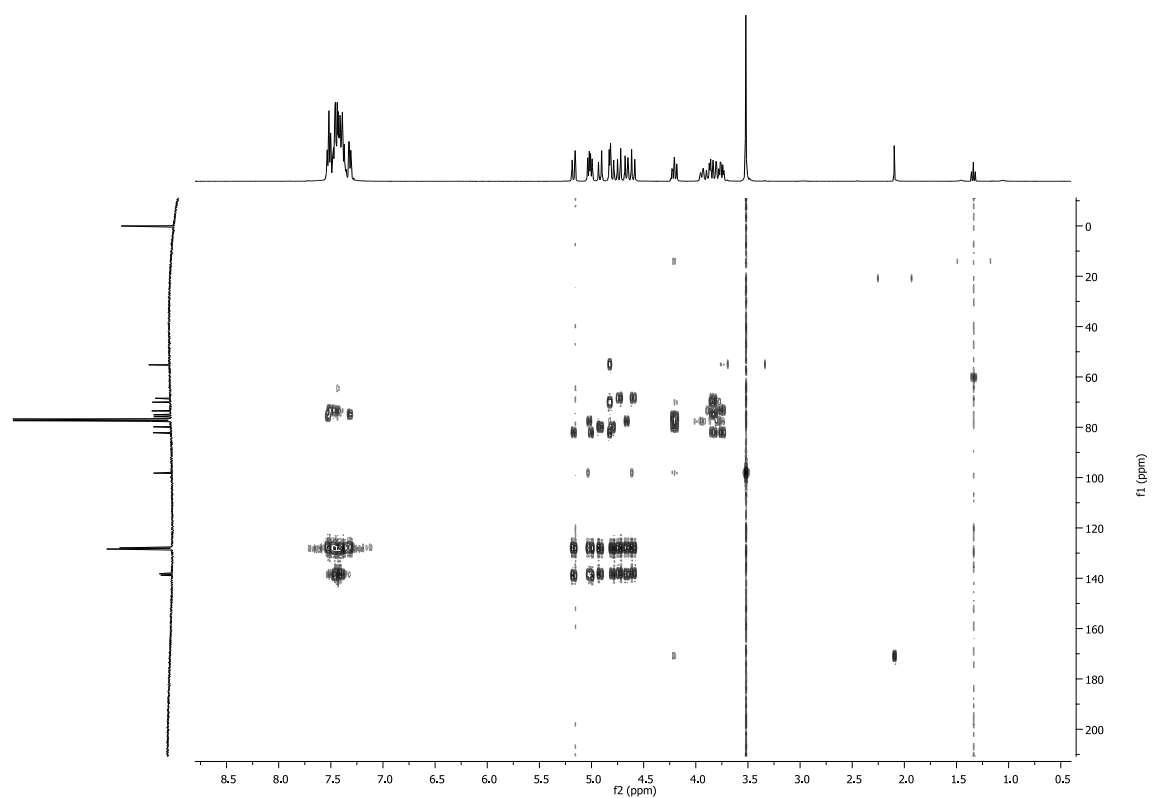
**Figura A.2.** Espectro de <sup>13</sup>C de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**78**)



**Figura A.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**78**)

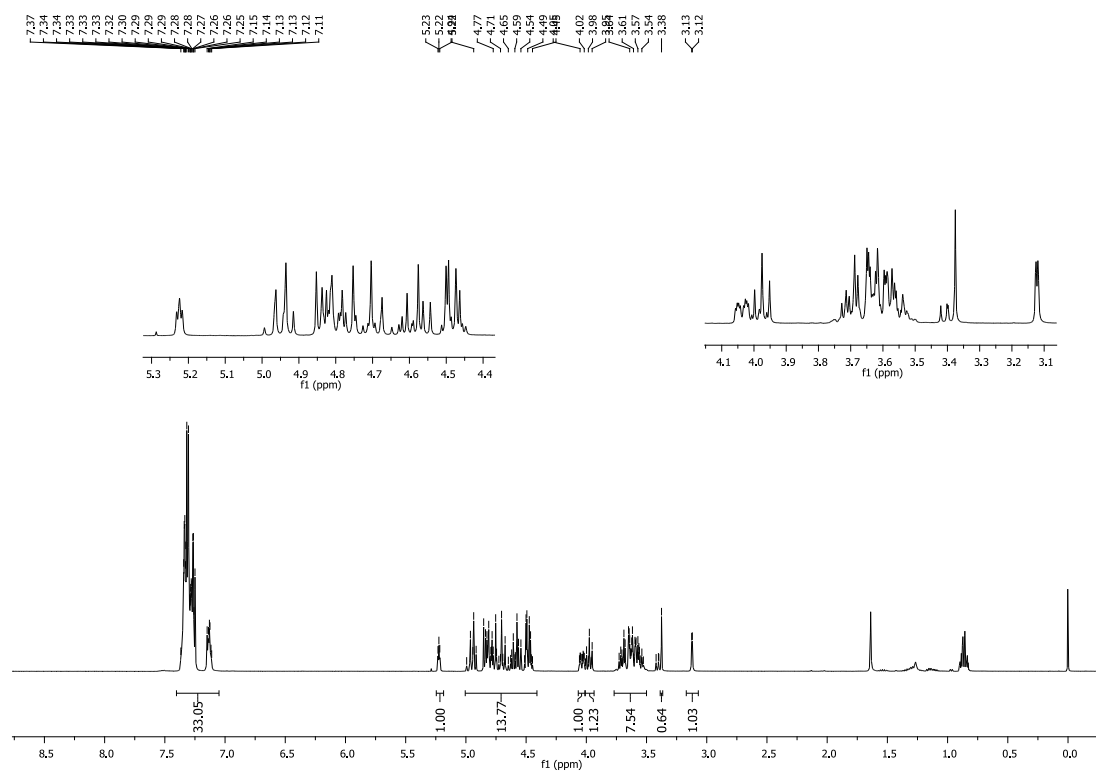
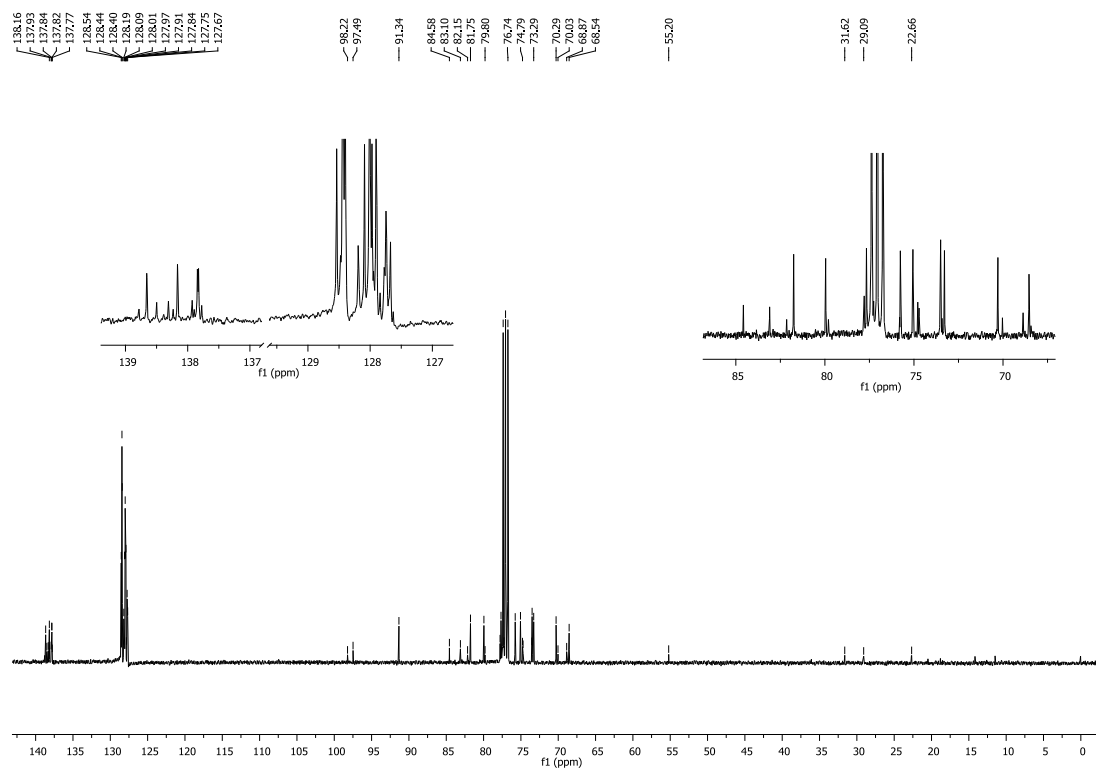


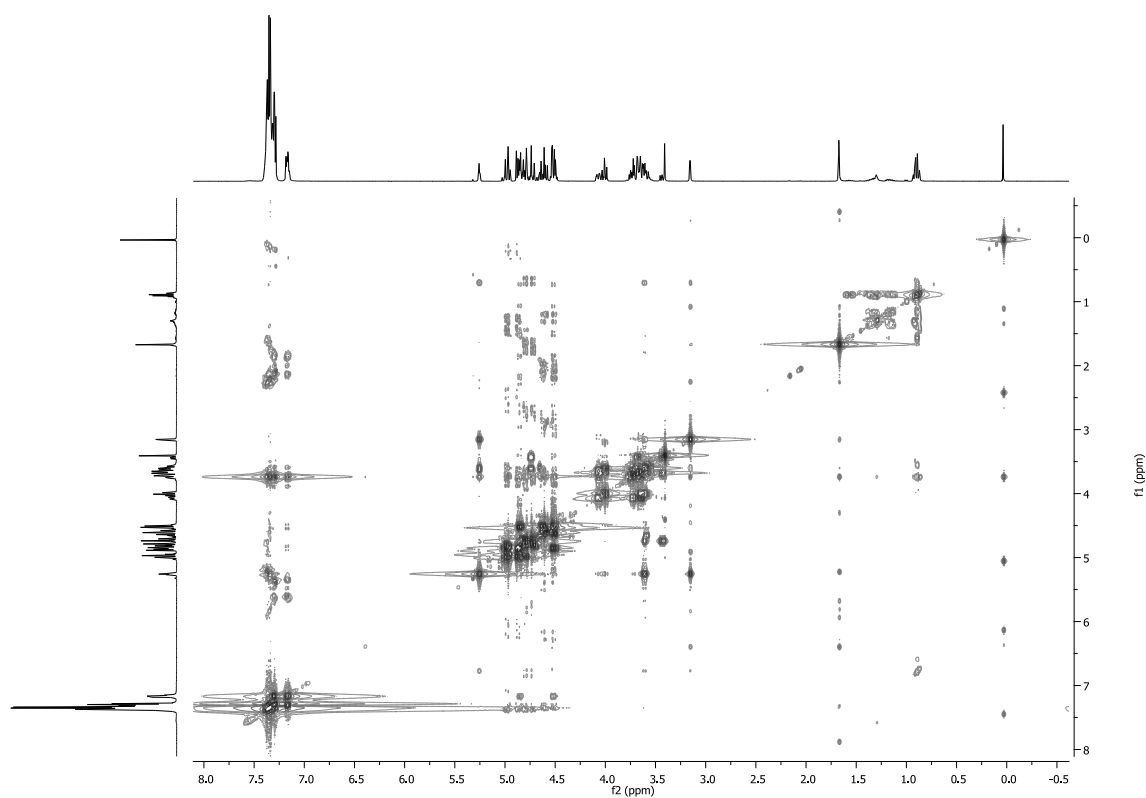
**Figura A.4.** Espectro de HMQC de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**78**)



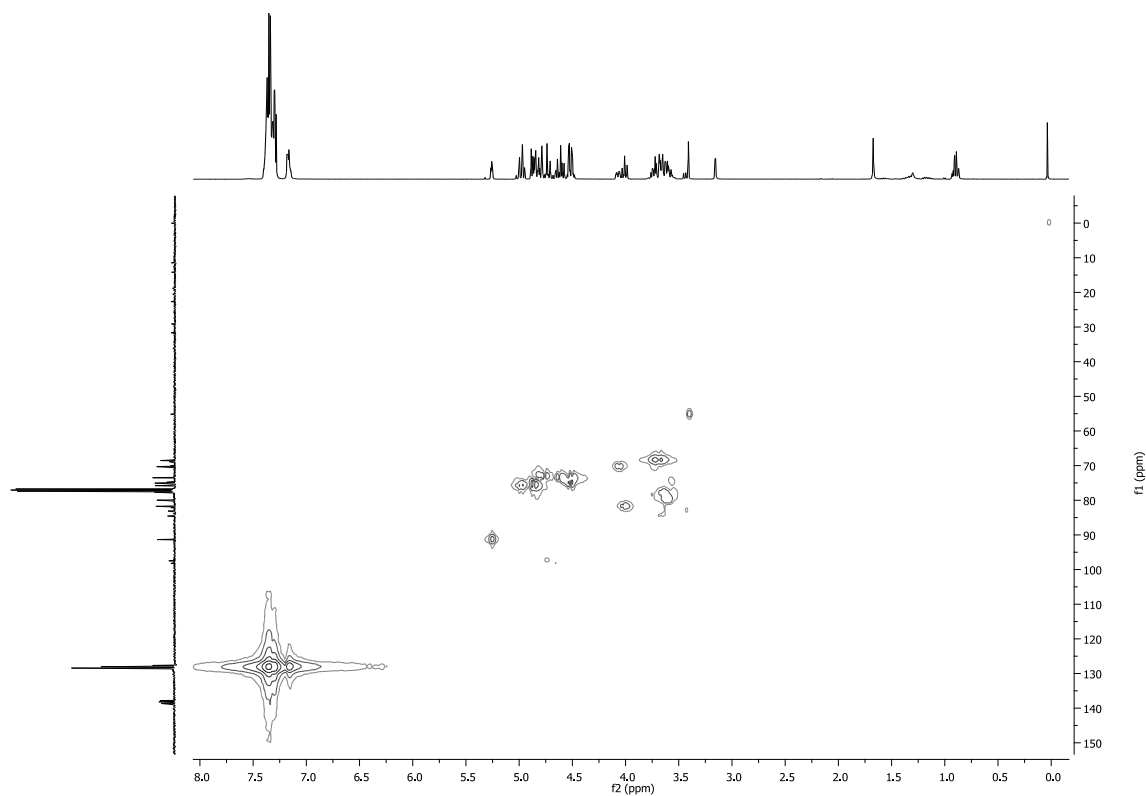
**Figura A.3.** Espectro de HMBC de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranósido de metilo (**78**)



Anexo B. Espectros de RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopirranose (**79**) em CDCl<sub>3</sub>Figura B.1. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopirranose (**79**)Figura B.2. Espectro de <sup>13</sup>C de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopirranose (**79**)

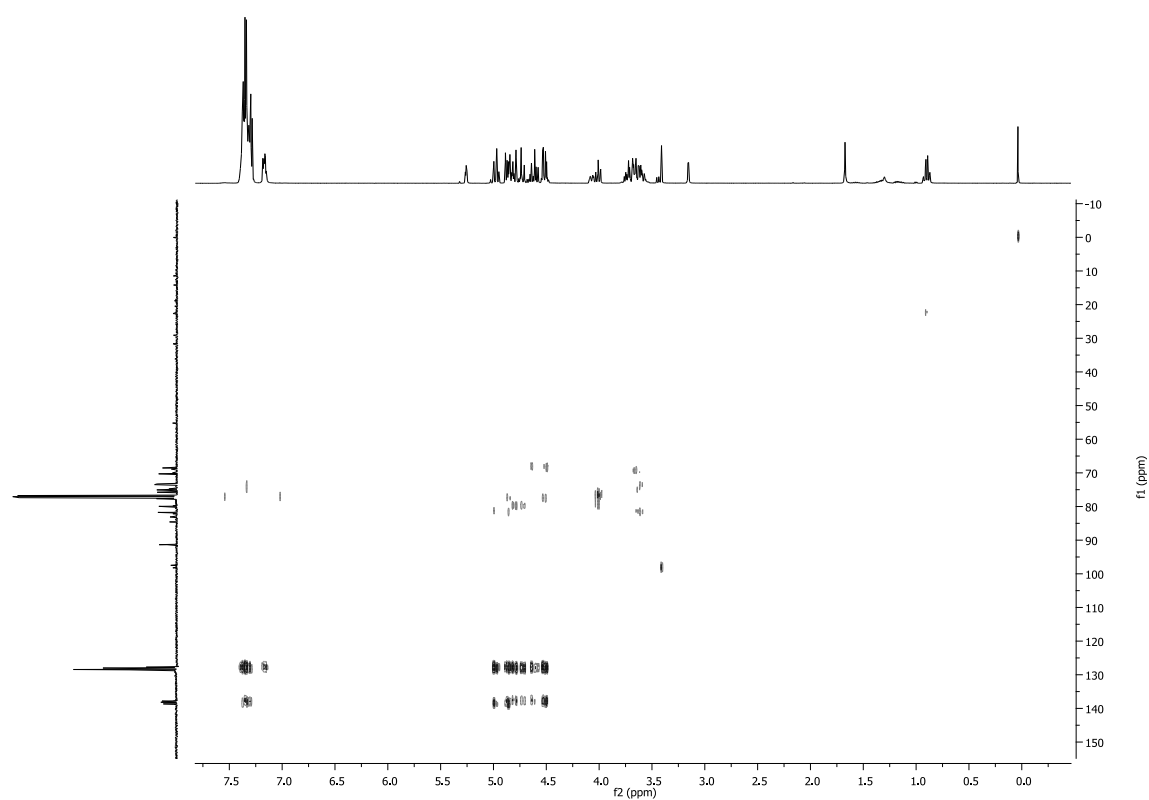


**Figura B.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranoose (**79**)



**Figura B.4.** Espectro de HMQC de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranoose (**79**)

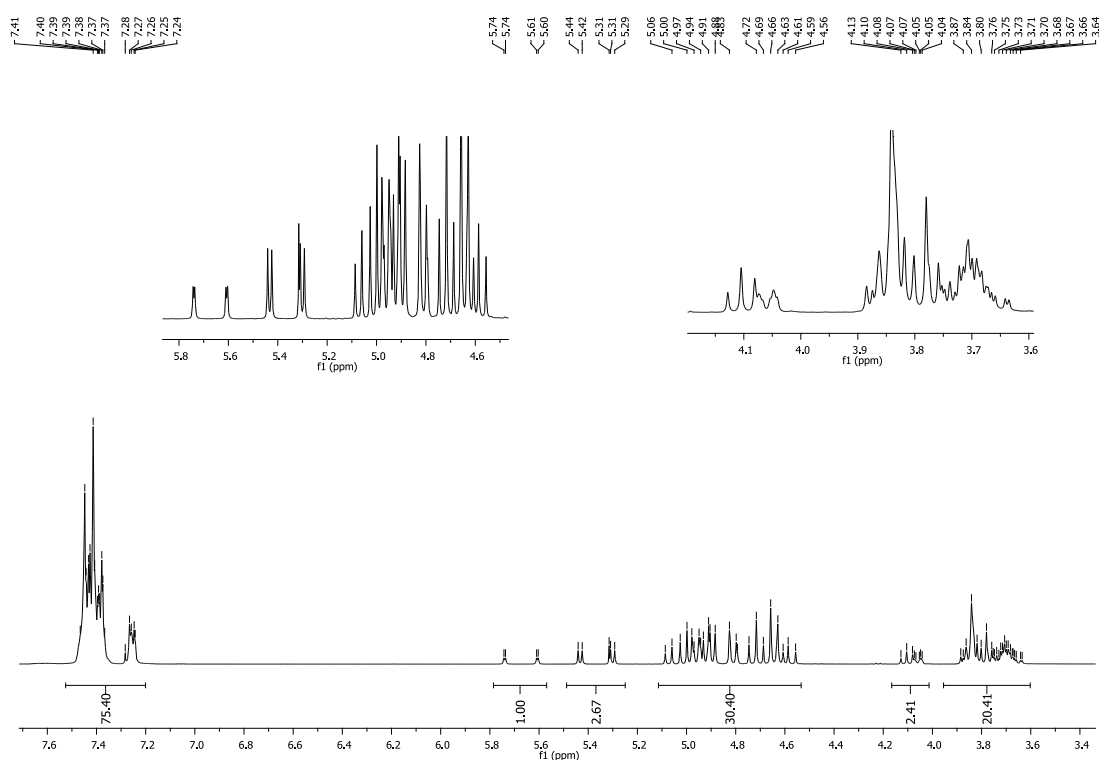




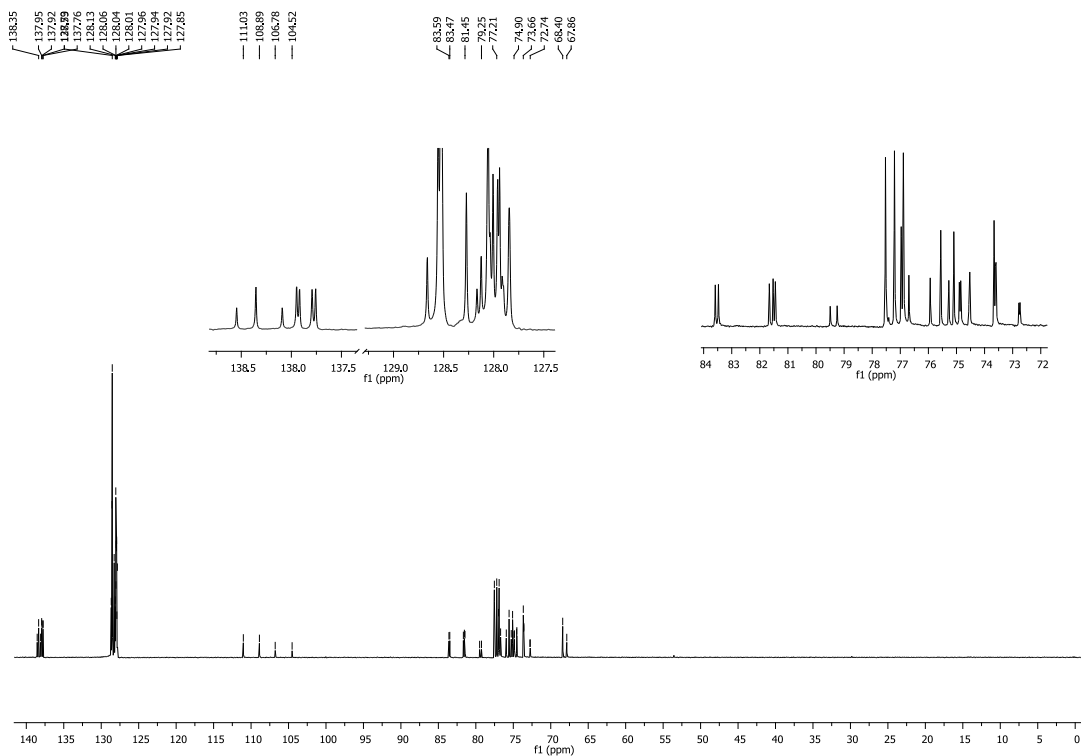
**Figura B.5.** Espectro de HMBC de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranoose (**79**)

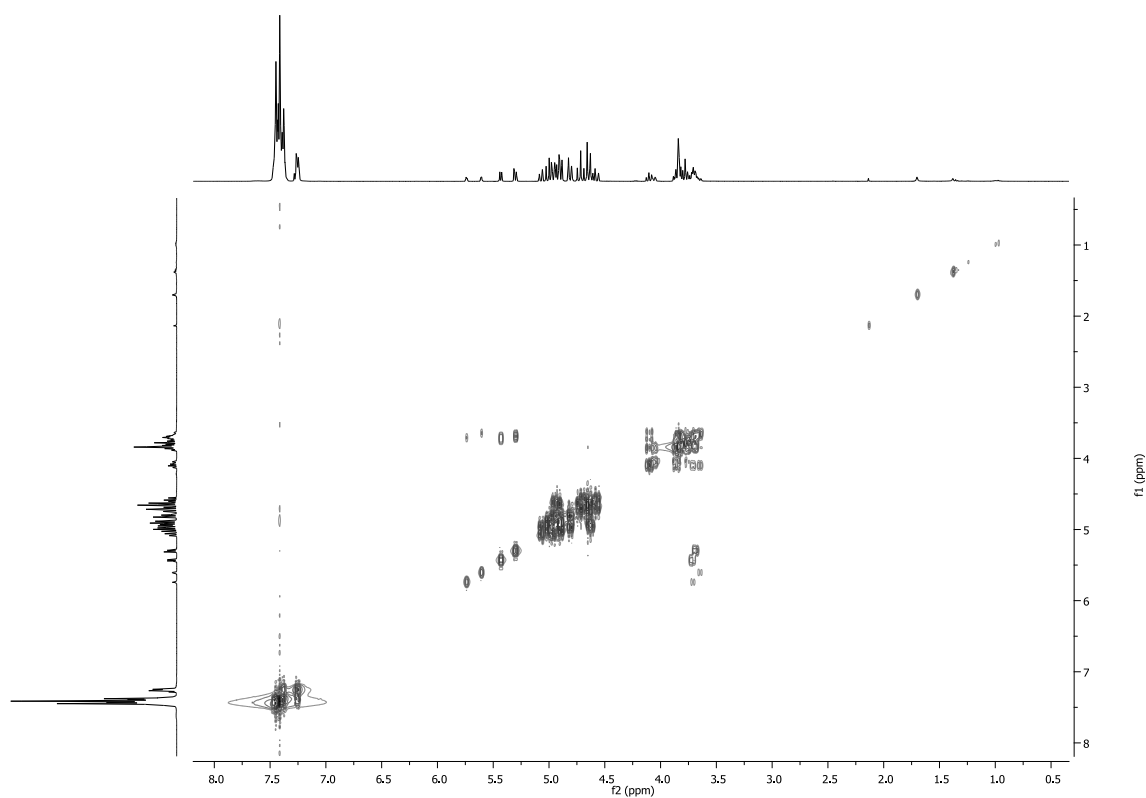


### Anexo C. Espectros de RMN de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**35**) em CDCl<sub>3</sub>

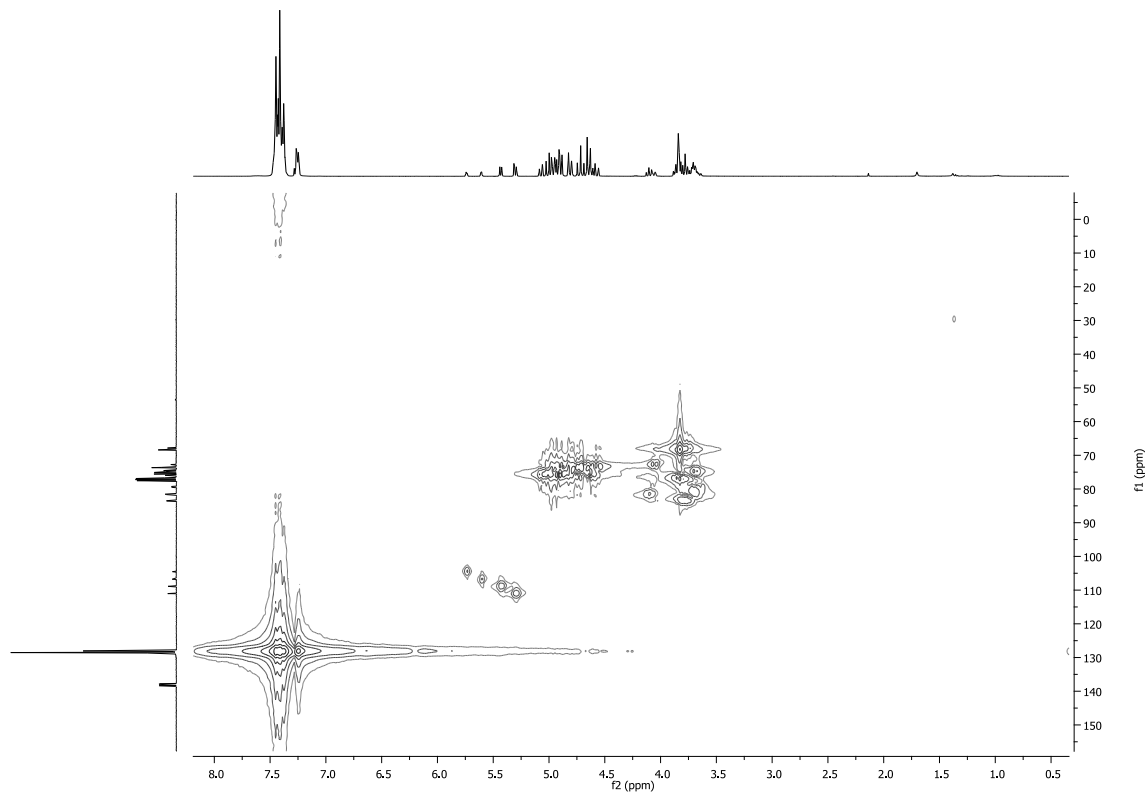


**Figura C.1.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**35**)

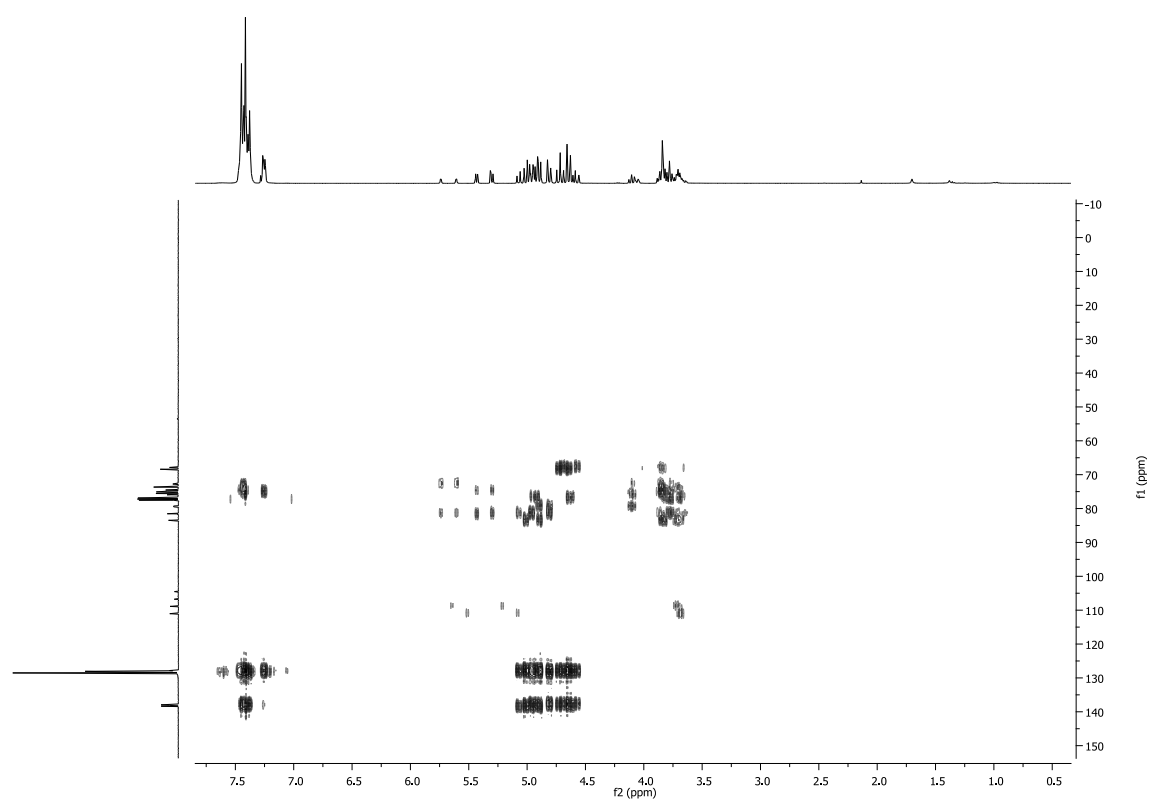




**Figura C.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**35**)



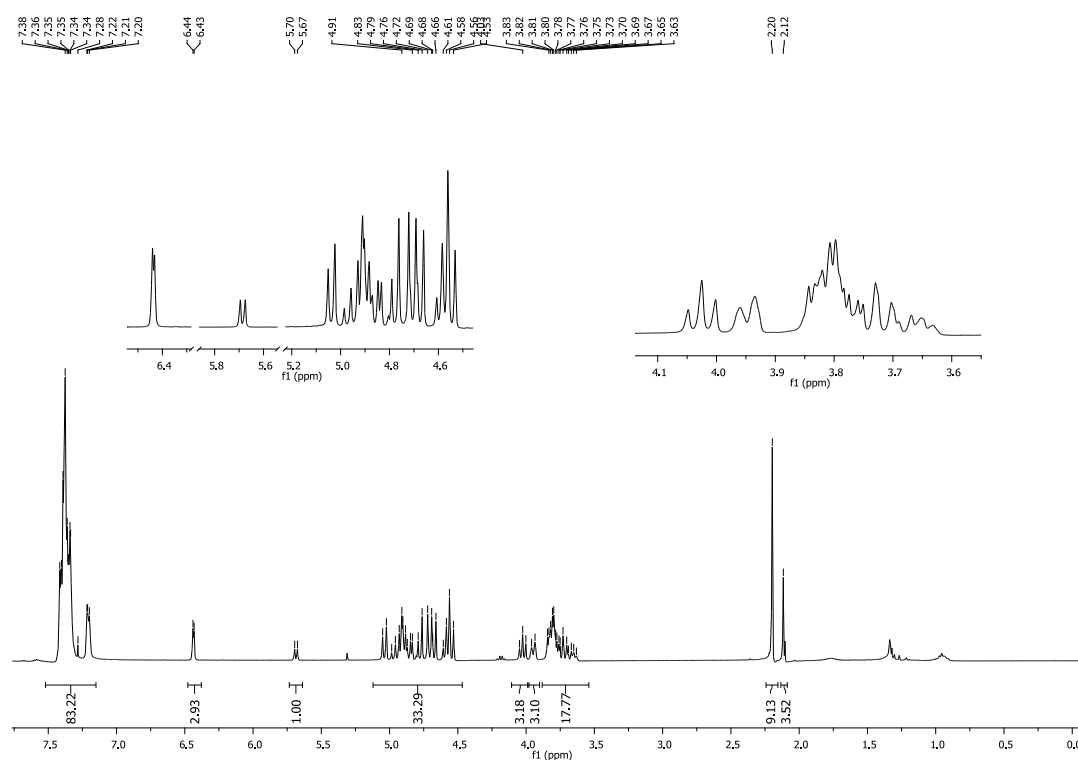
**Figura C.4.** Espectro de HMBC de fluoreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**35**)



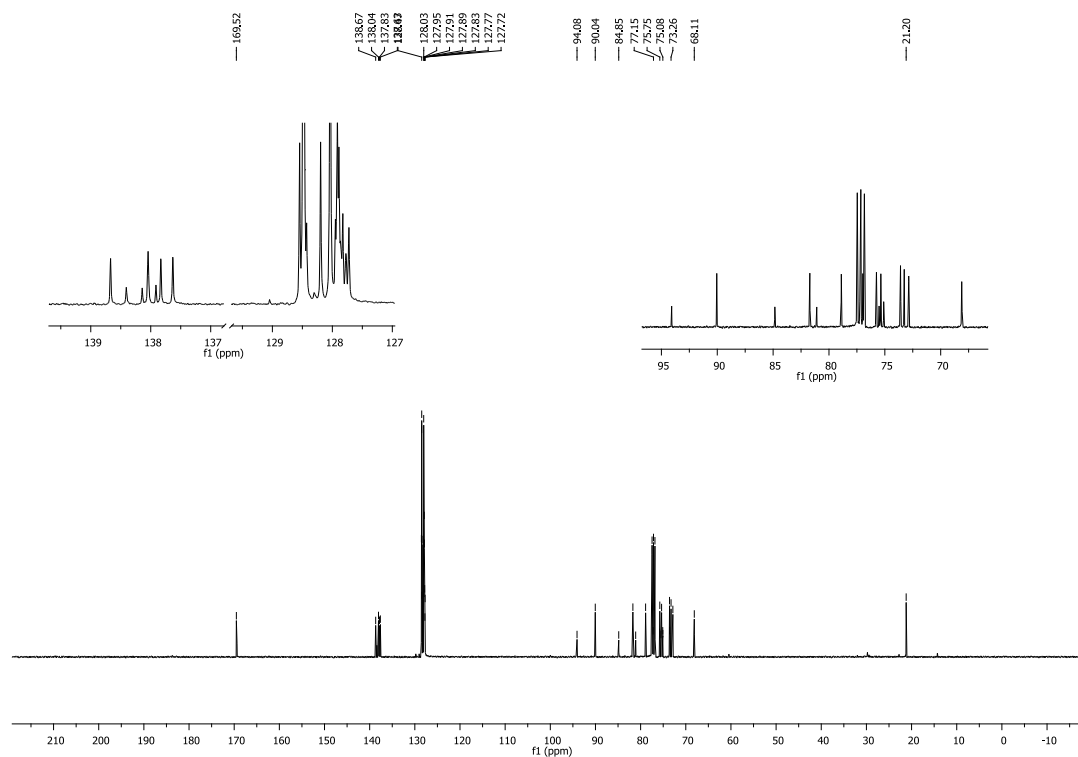
**Figura C.5.** Espectro de HMBC de fluoreto 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**35**)



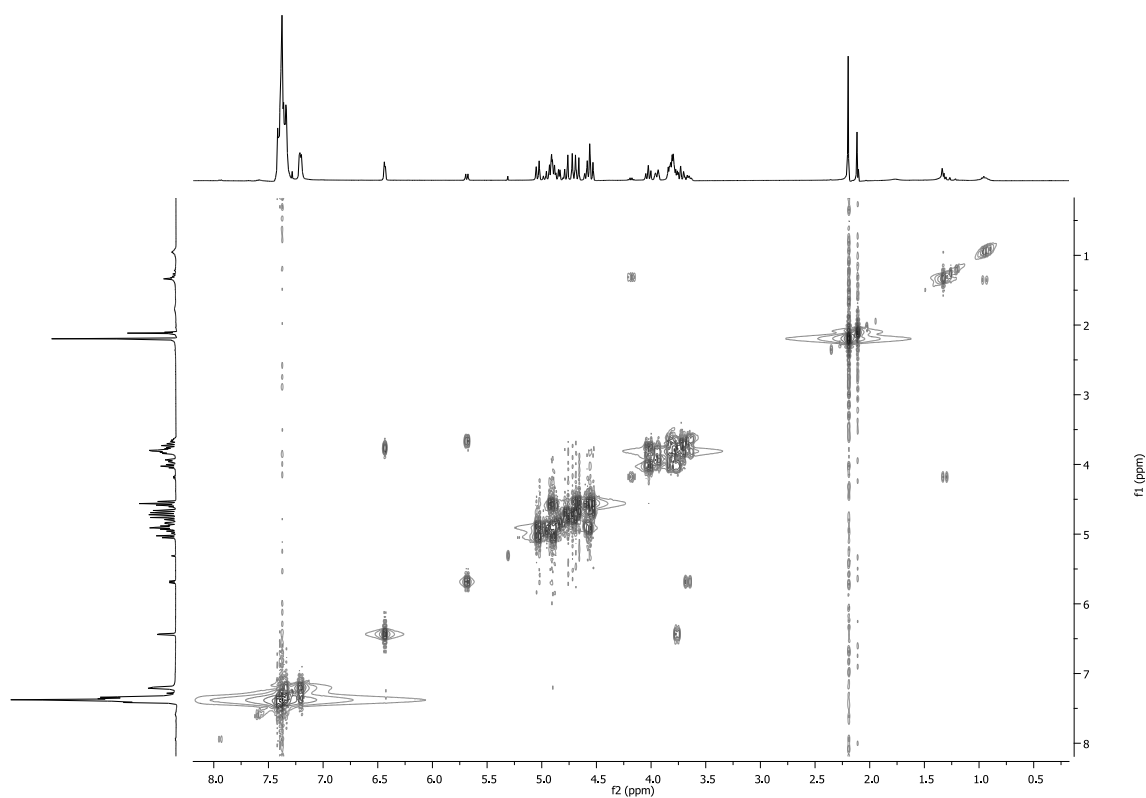
**Anexo D.** Espectros de RMN de 1-*O*-acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosose (**71**) em CDCl<sub>3</sub>



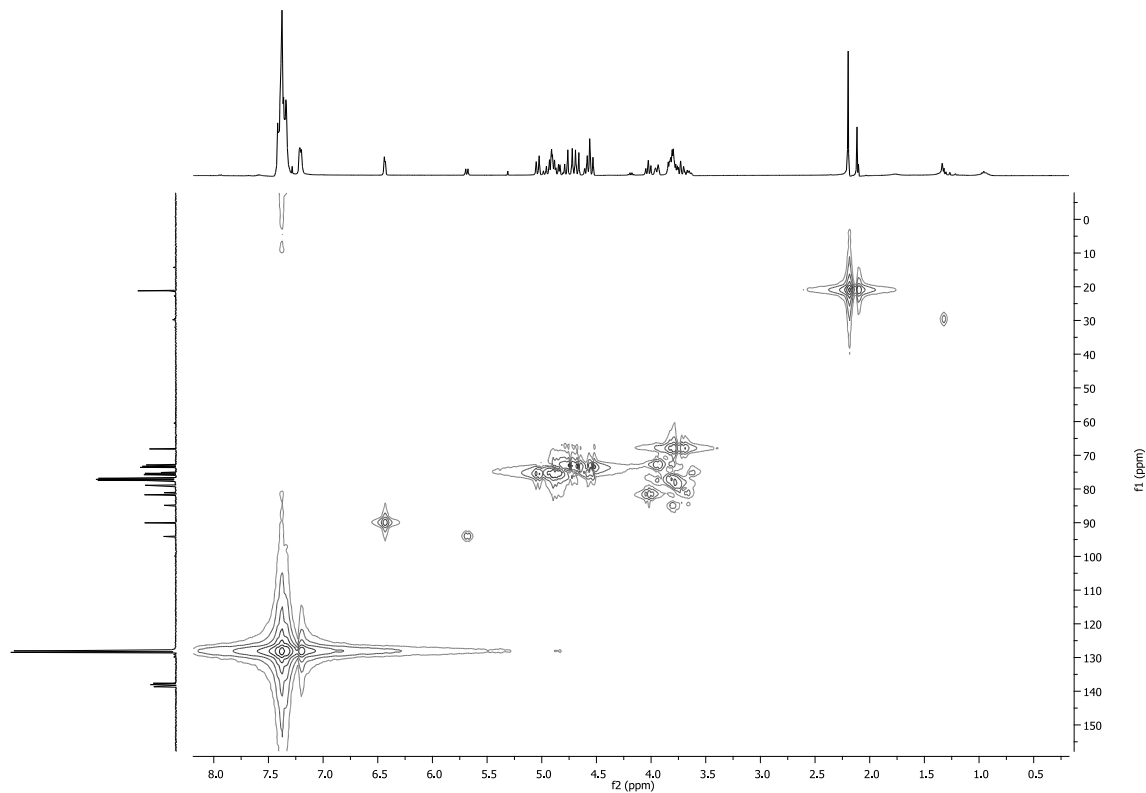
**Figura D.1.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 1-*O*-acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**71**)



**Figura D.2.** Espectro de <sup>13</sup>C RMN de 1-*O*-acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**71**)

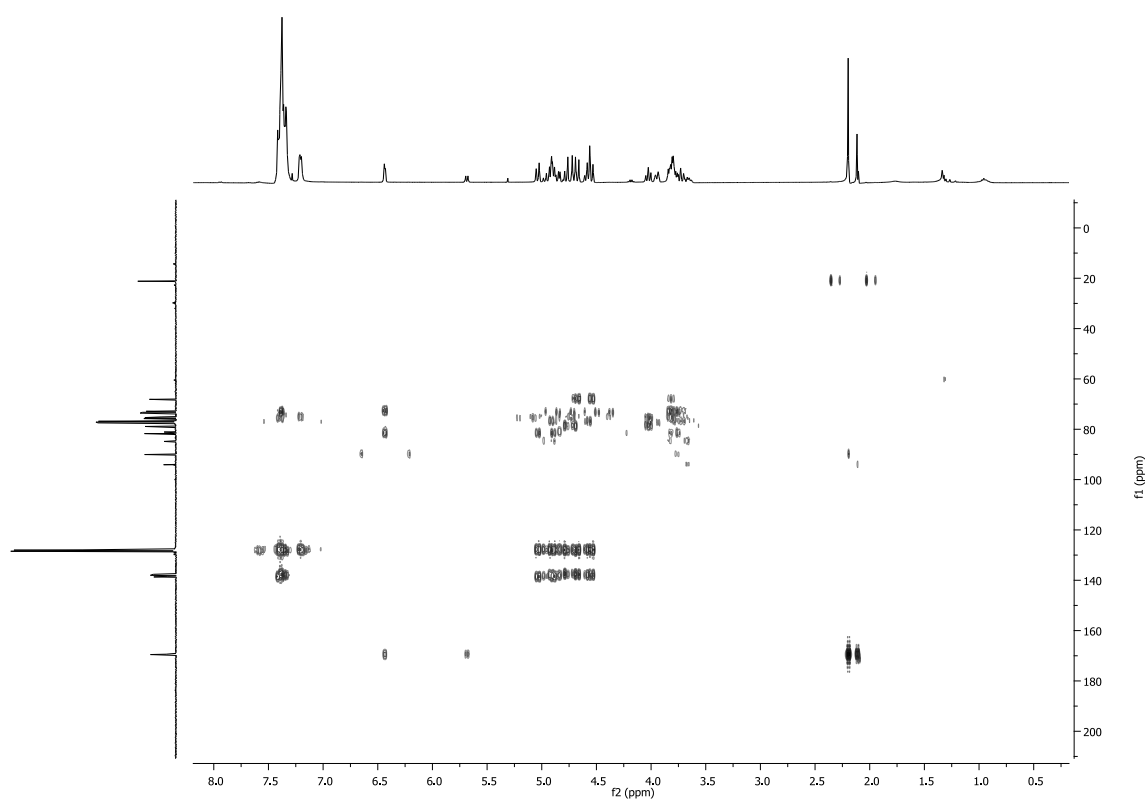


**Figura D.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 1-*O*-acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**71**)



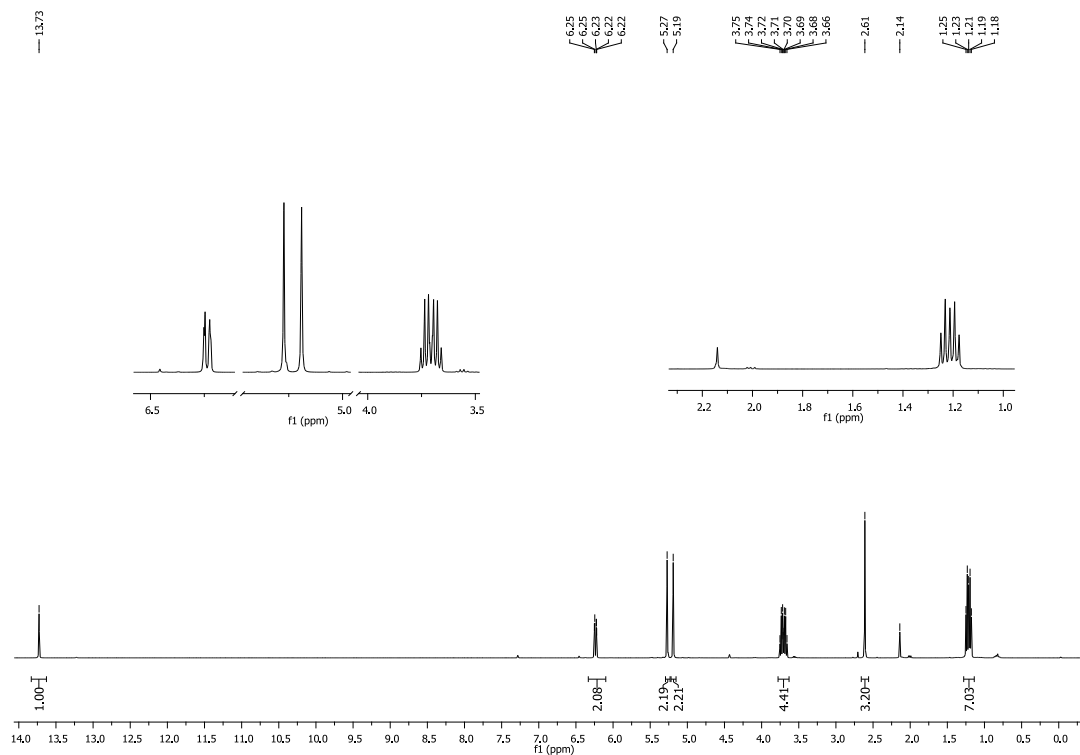
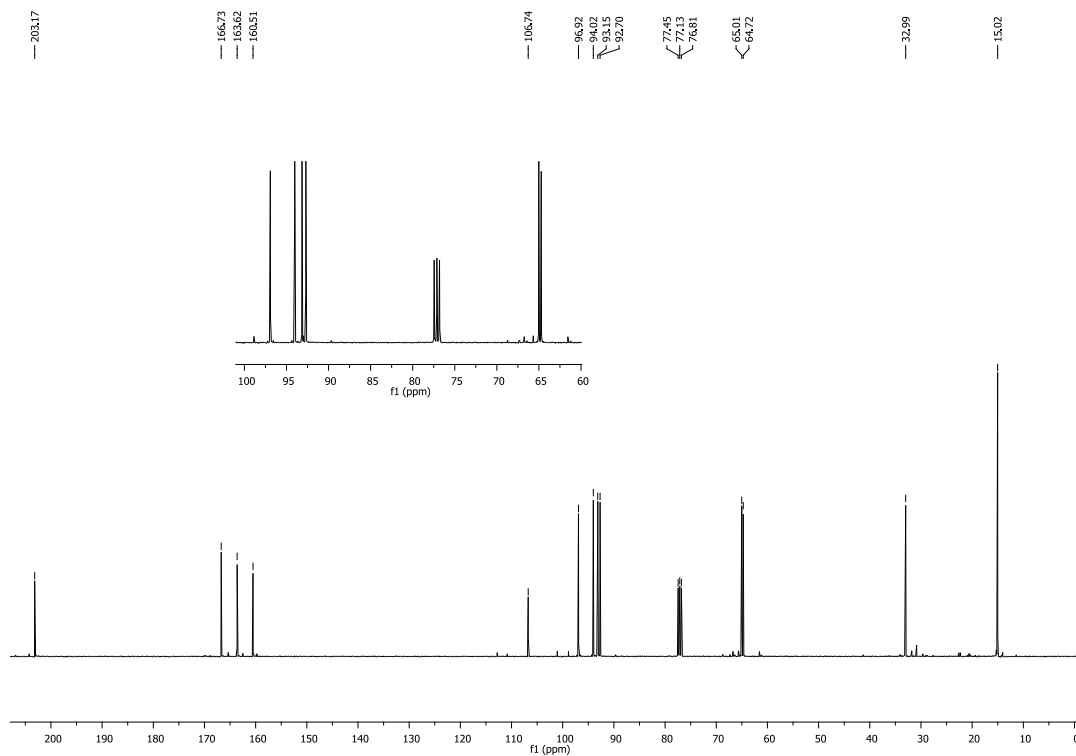
**Figura D.4.** Espectro de HMQC de 1-*O*-acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**71**)

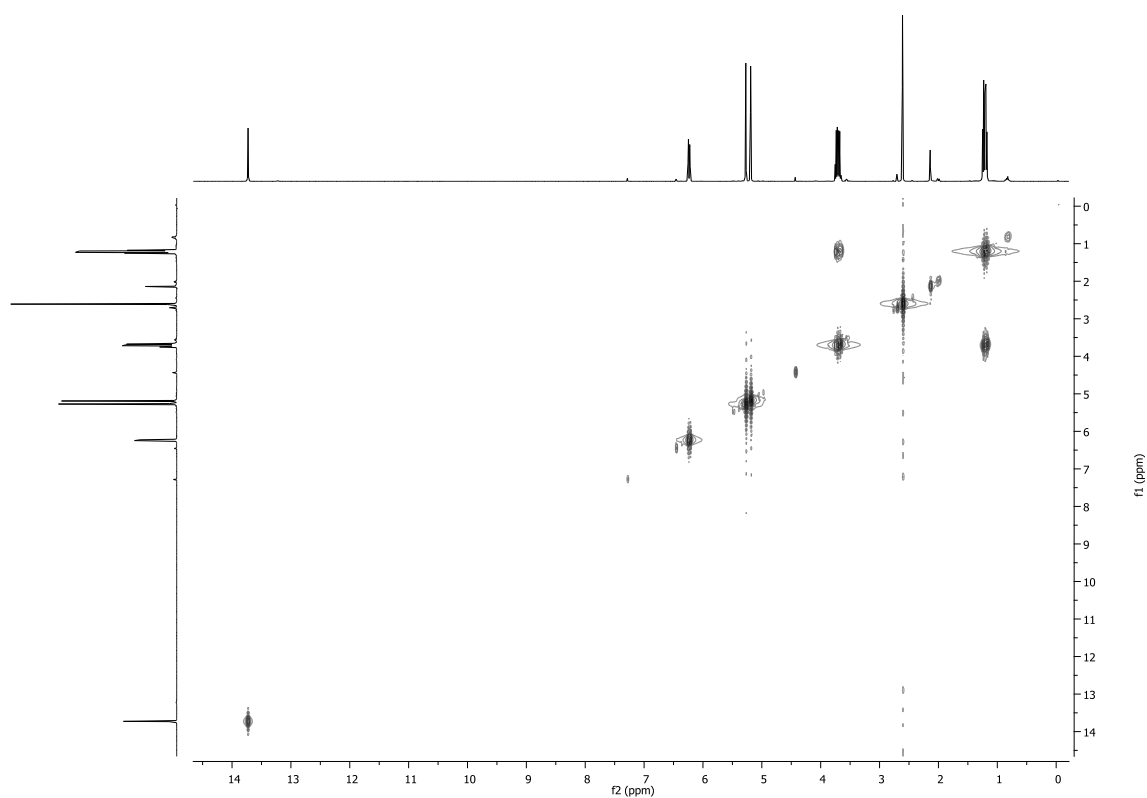




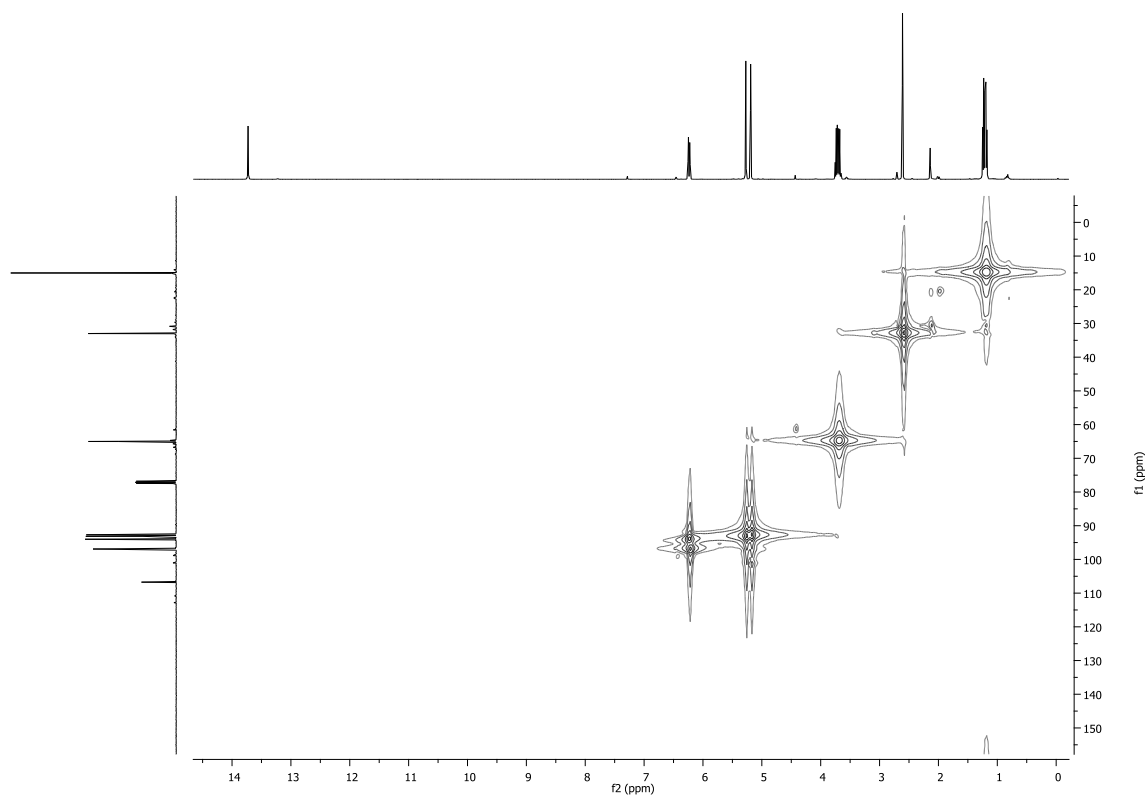
**Figura D.5.** Espectro de HMBC de 1-*O*-acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosilo (**71**)



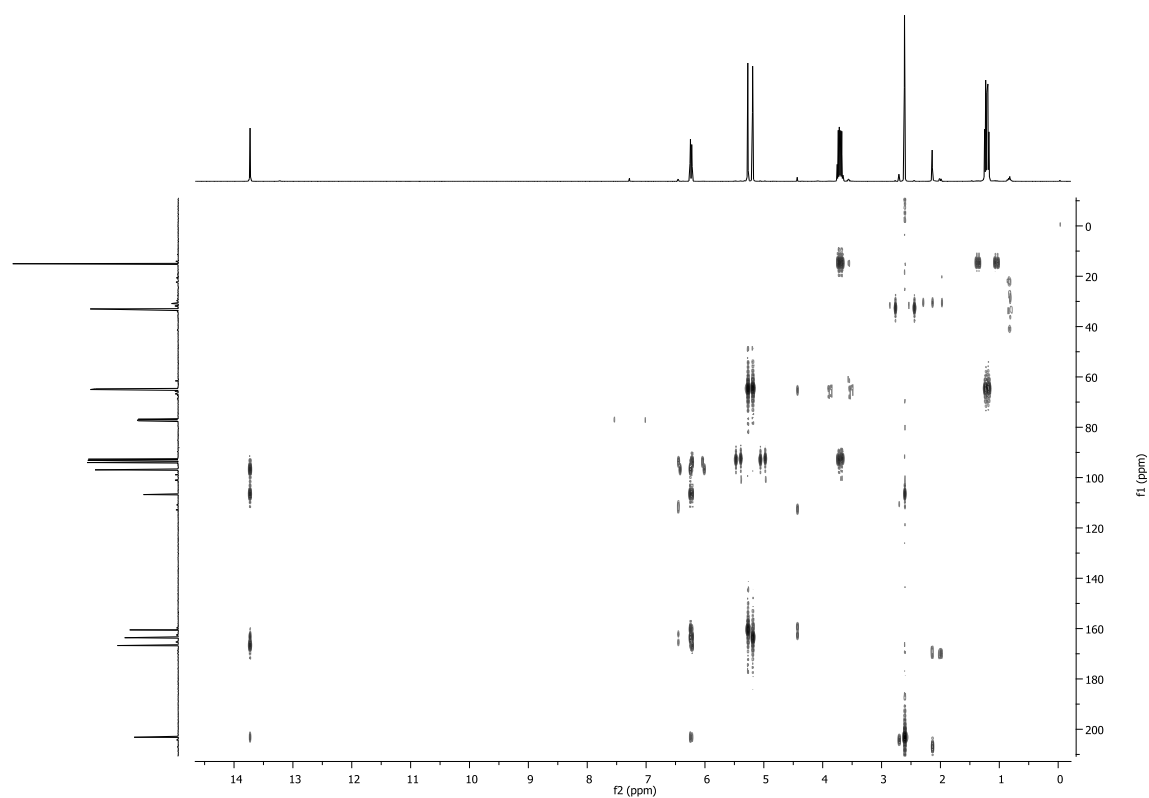
**Anexo E.** Espectros de RMN de 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona (**82**) em  $\text{CDCl}_3$ **Figura E.1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona (**82**)**Figura E.2.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona (**82**)



**Figura E.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona (**82**)

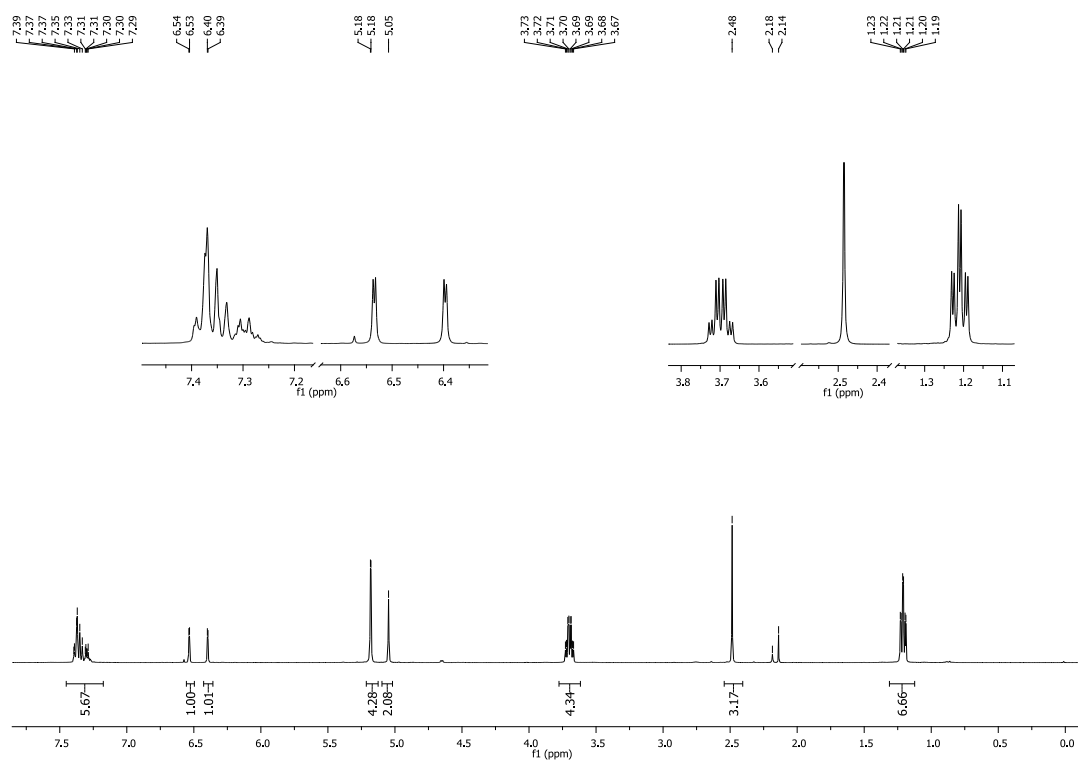
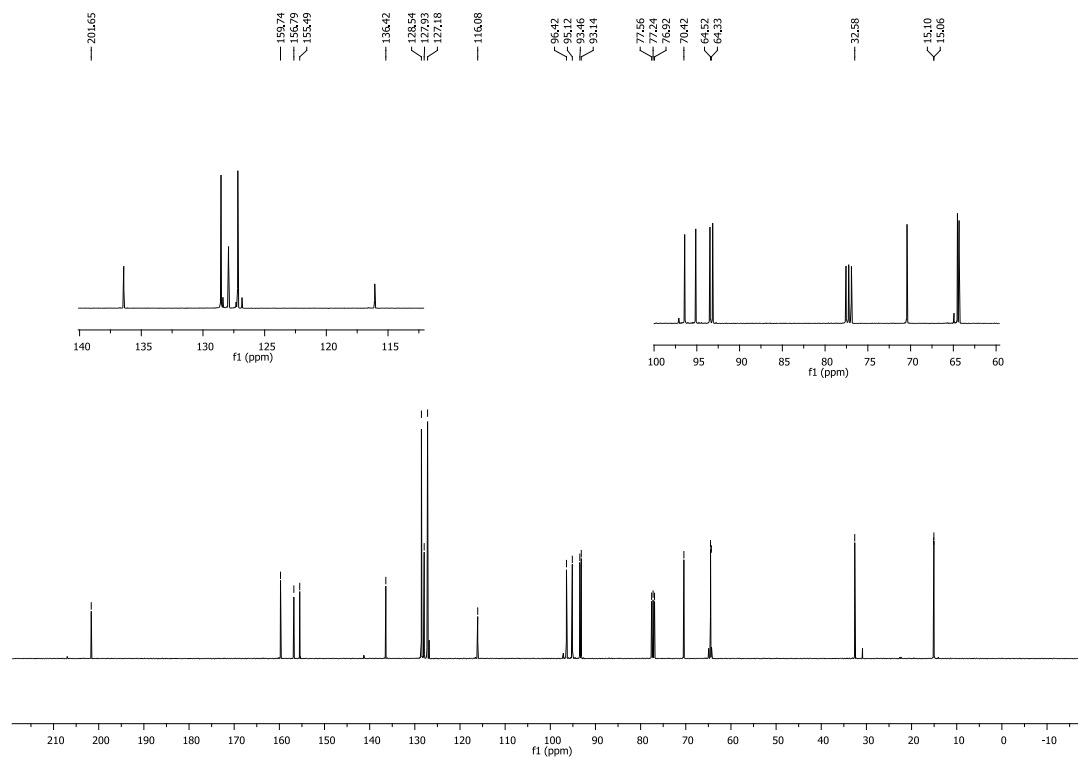


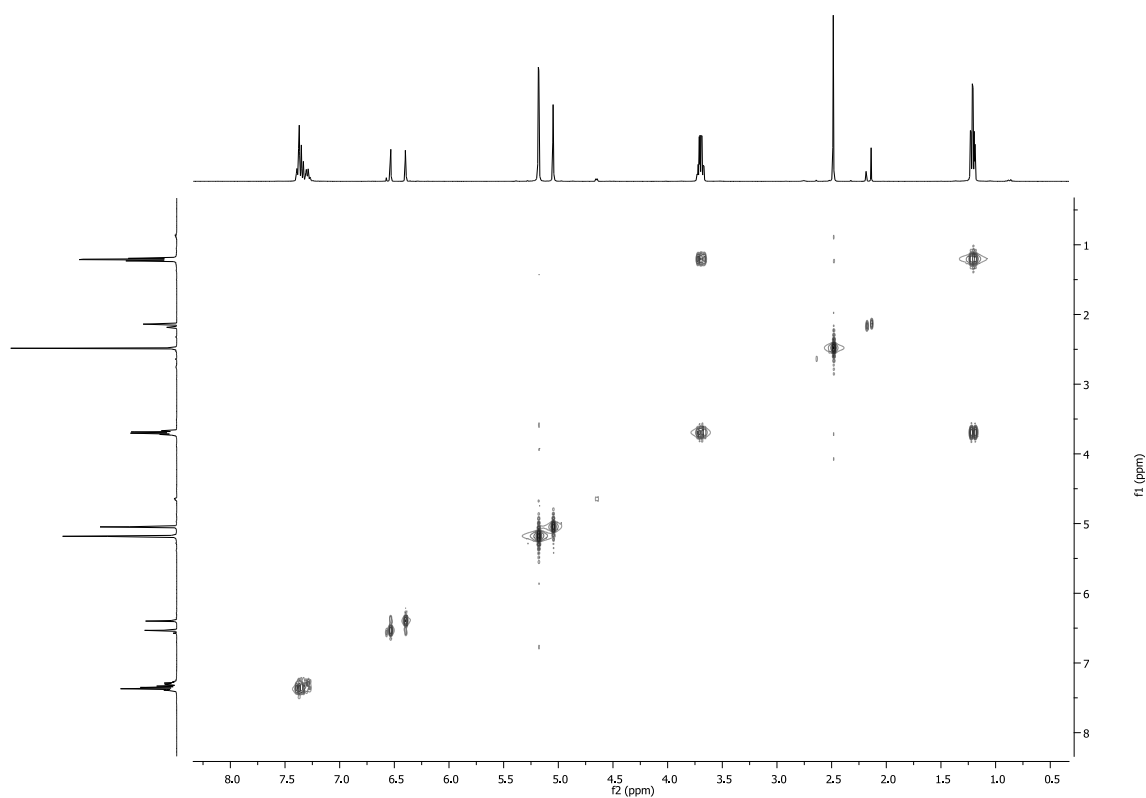
**Figura E.4.** Espectro de HMQC de 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona (**82**)



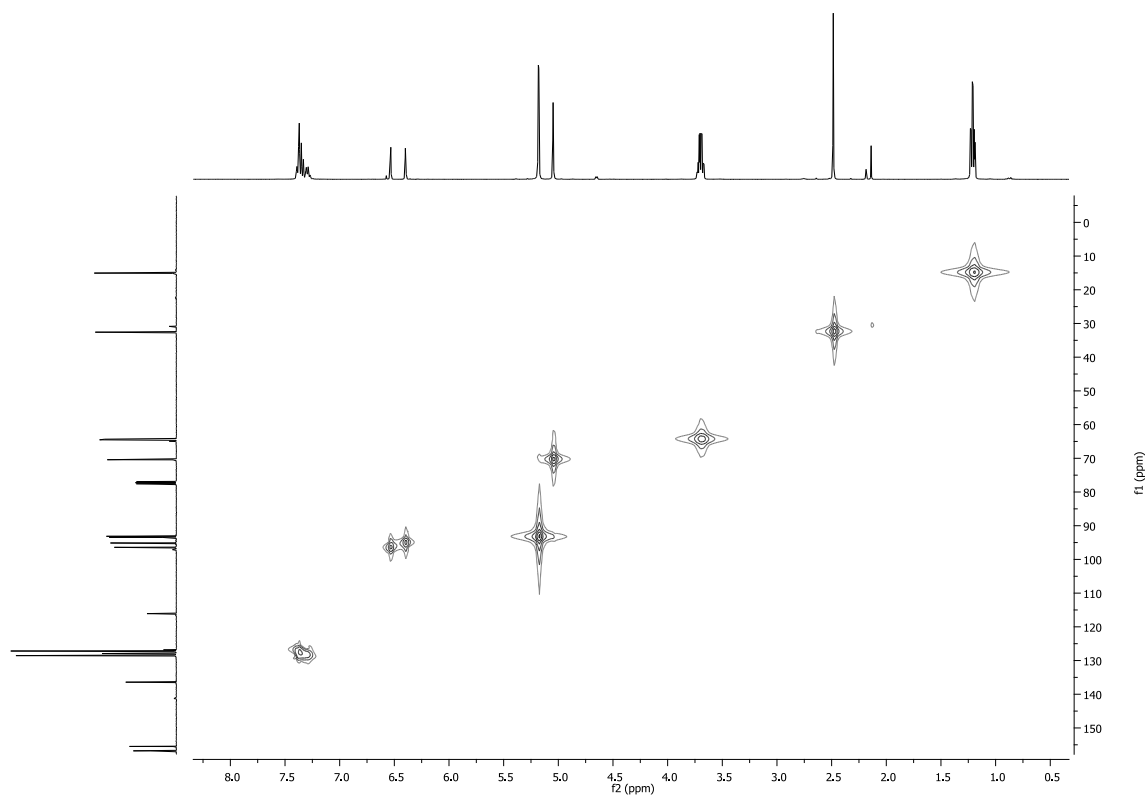
**Figura E.5.** Espectro de HMBC de 4,6-bis(etoximetiloxi)-2-hidroxiacetofenona (**82**)



**Anexo F.** Espectros de RMN de 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona (**83**) em CDCl<sub>3</sub>**Figura F.1.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona (**83**)**Figura F.2.** Espectro de <sup>13</sup>C RMN de 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona (**83**)

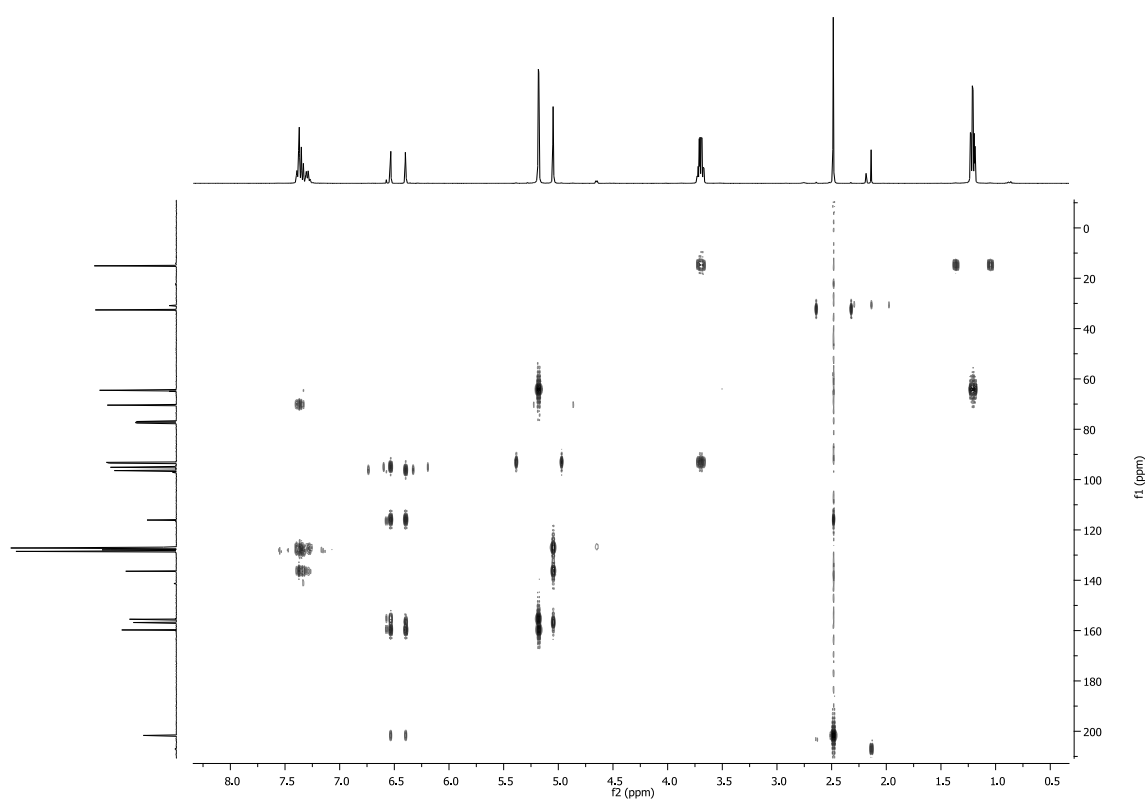


**Figura F.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona (**83**)



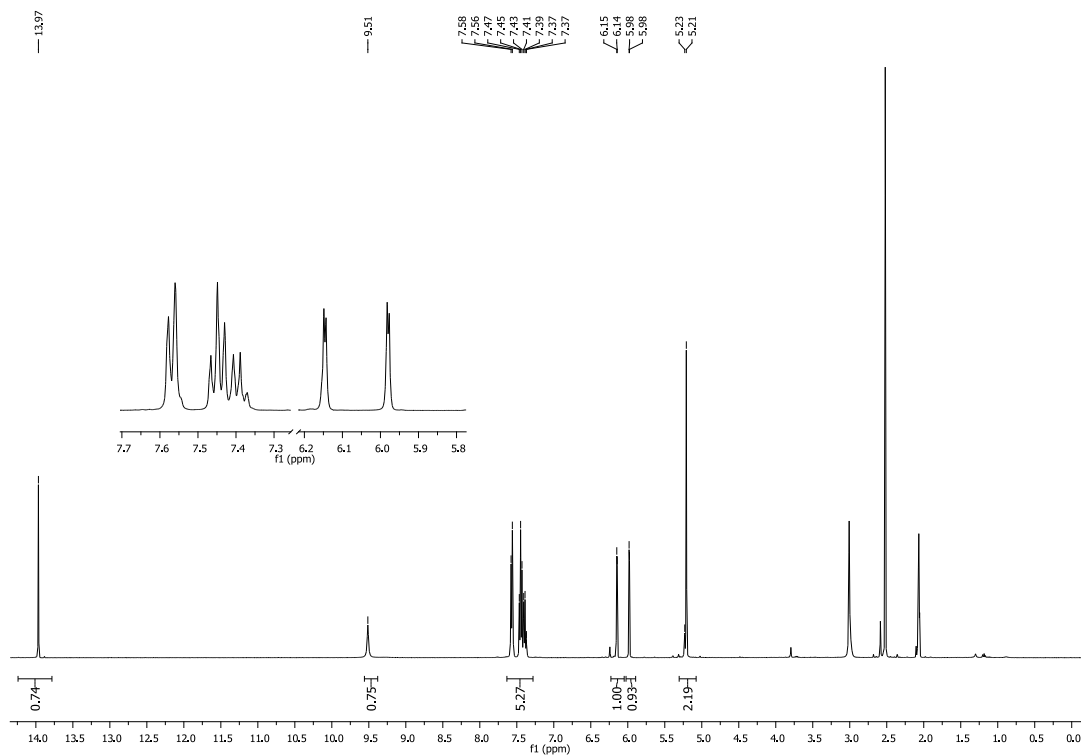
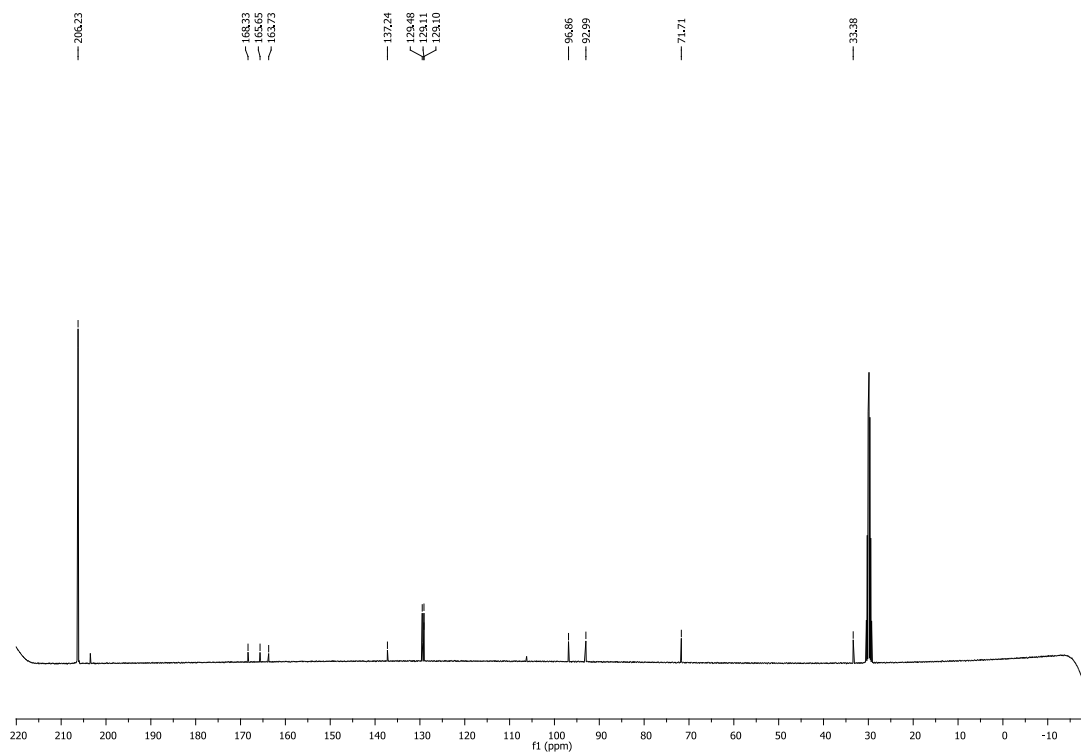
**Figura F.4.** Espectro de HMQC de 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona (**83**)

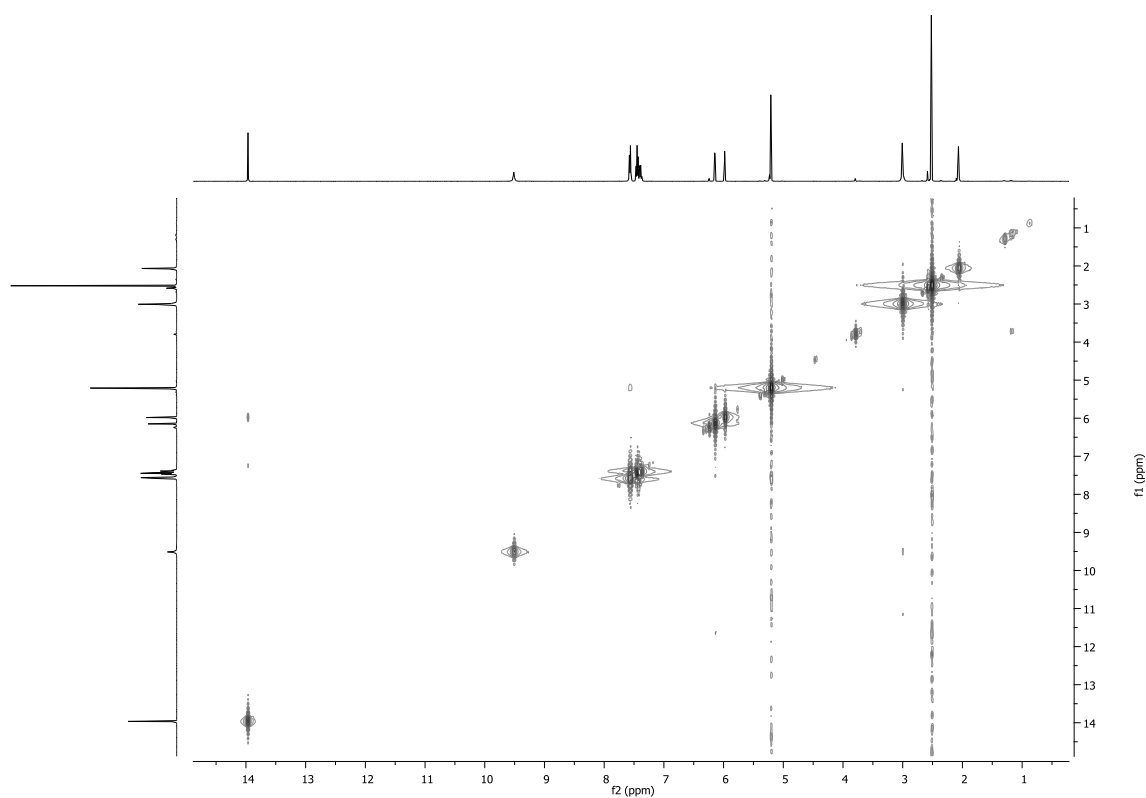




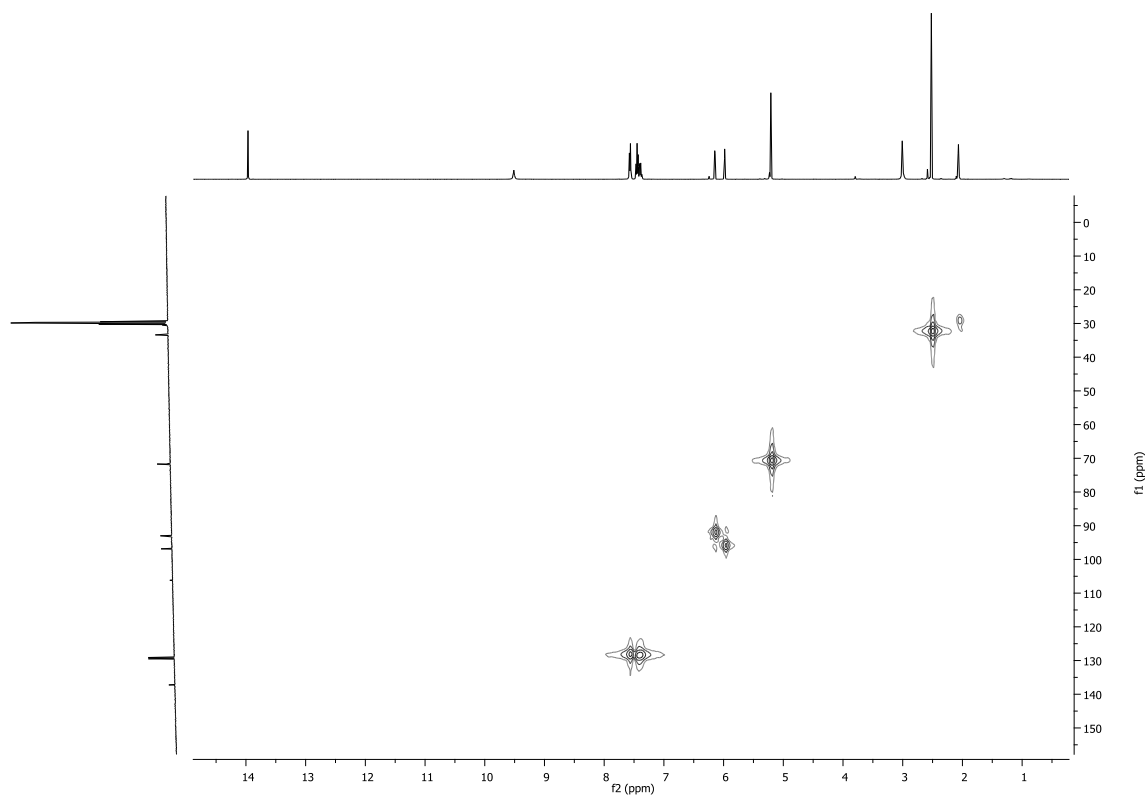
**Figura F.5.** Espectro de HMBC de 2-benziloxi-4,6-bis(etoximetiloxi)acetofenona (**83**)



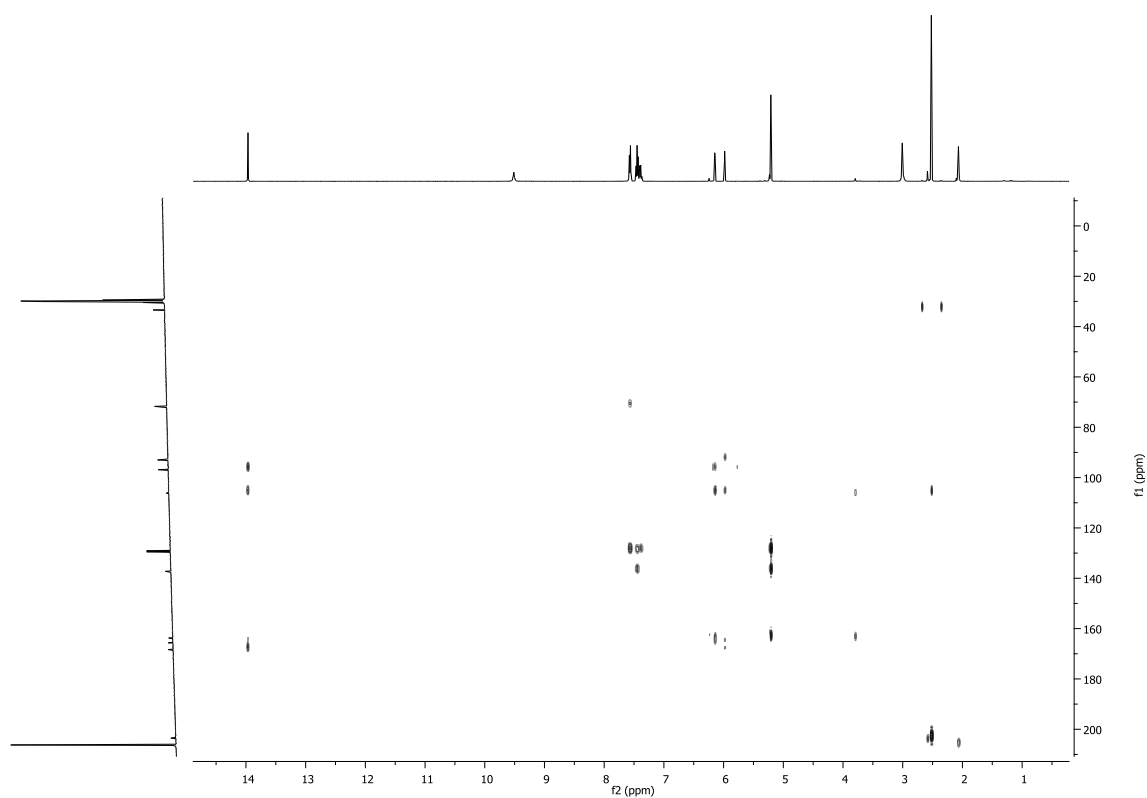
Anexo G. Espectros de RMN de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona (**84**) em acetona-d<sup>6</sup>Figura G.1. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona (**84**)Figura G.2. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona (**84**)



**Figura G.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona (**84**)

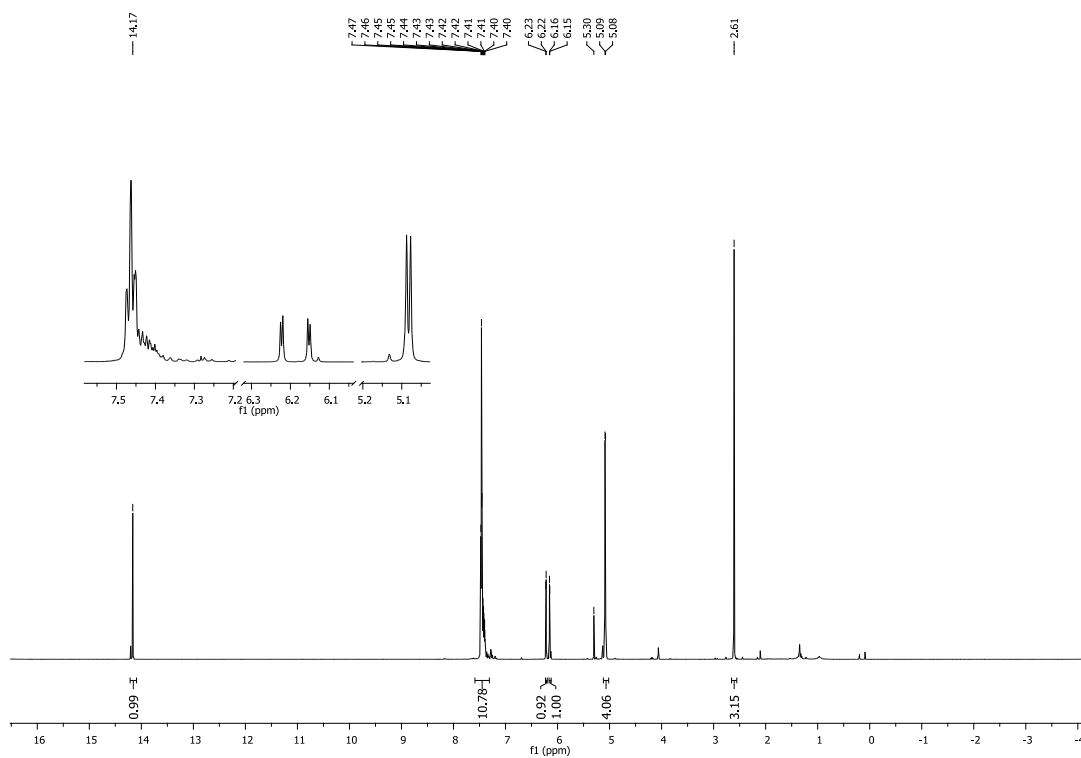
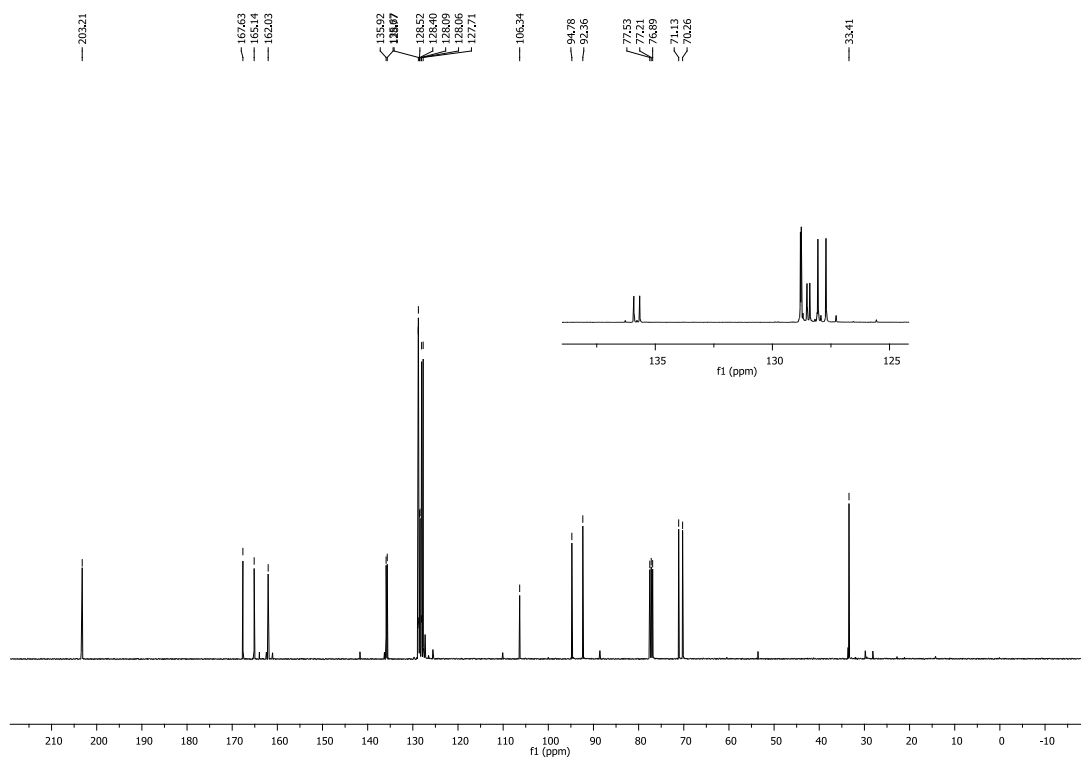


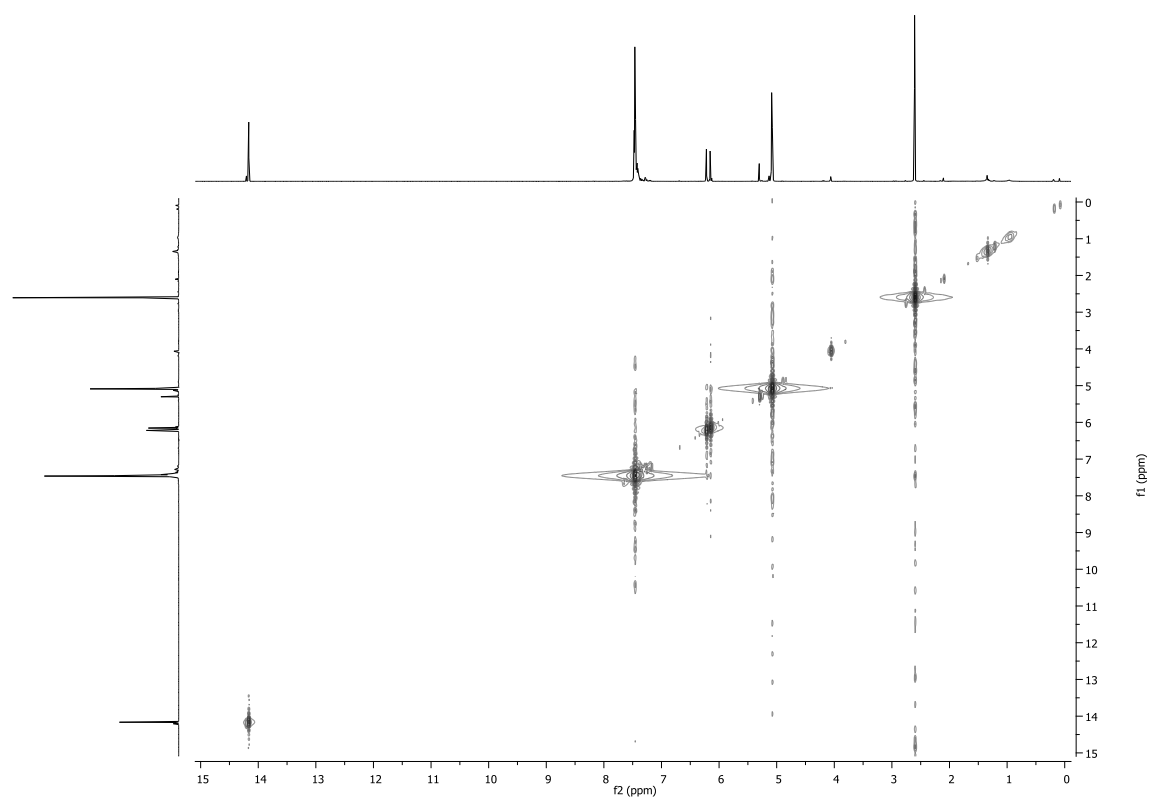
**Figura G.4.** Espectro de HMQC de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona (**84**)



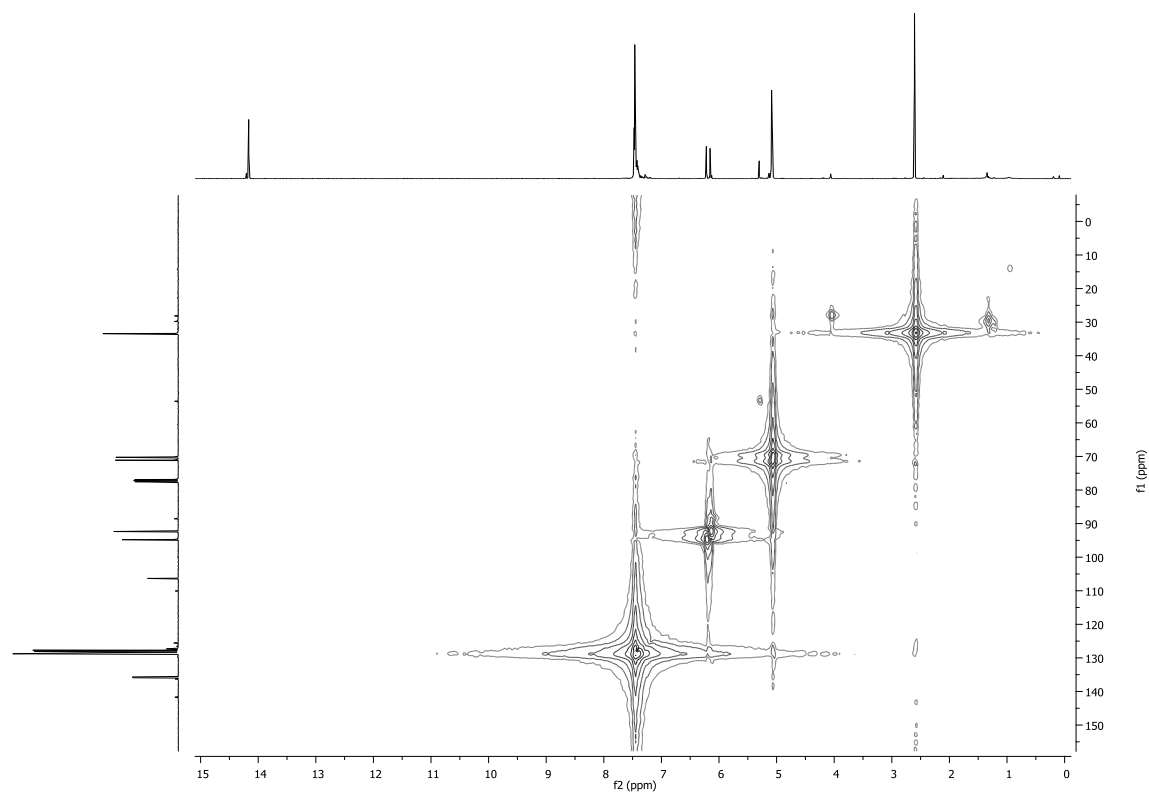
**Figura G.5.** Espectro de HMBC de 2-benziloxi-4,6-di-hidroxiacetofenona (**84**)



**Anexo H.** Espectros de RMN de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (**73**) em CDCl<sub>3</sub>**Figura H.1.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (**73**)**Figura H.2.** Espectro de <sup>13</sup>C RMN de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (**73**)

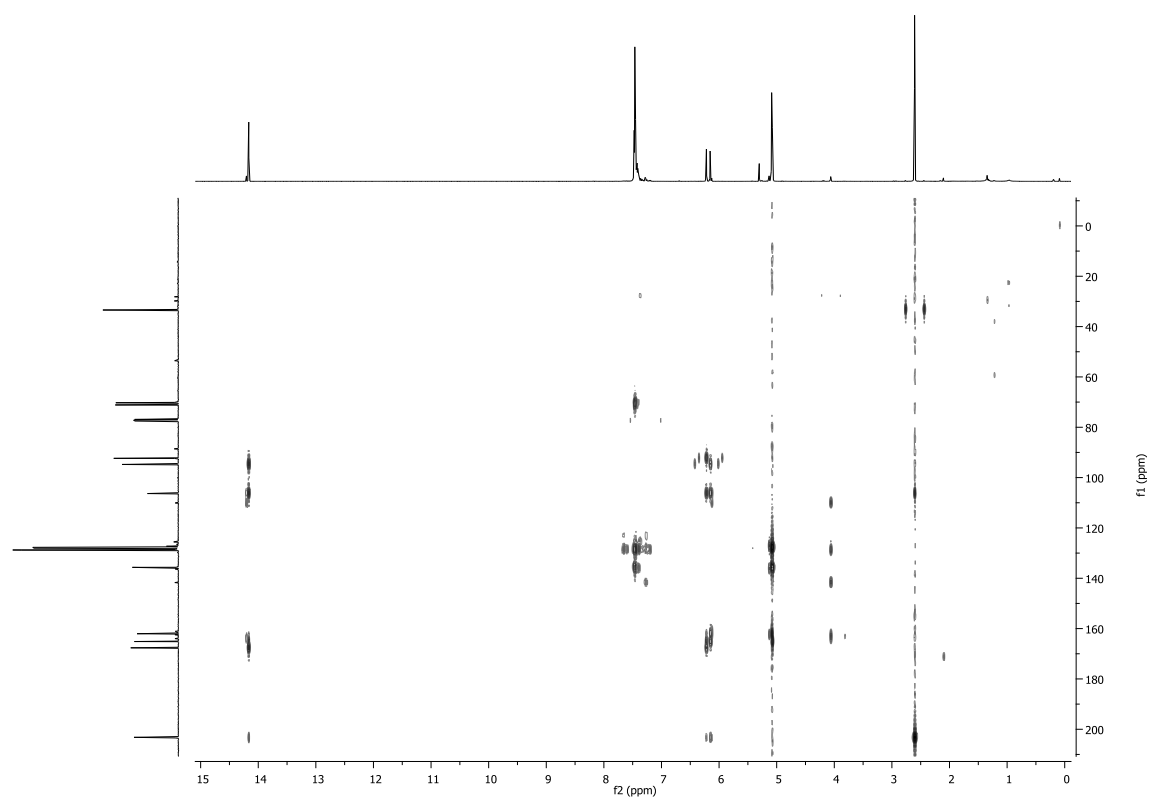


**Figura H.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (**73**)



**Figura H.4.** Espectro de HMQC de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (**73**)

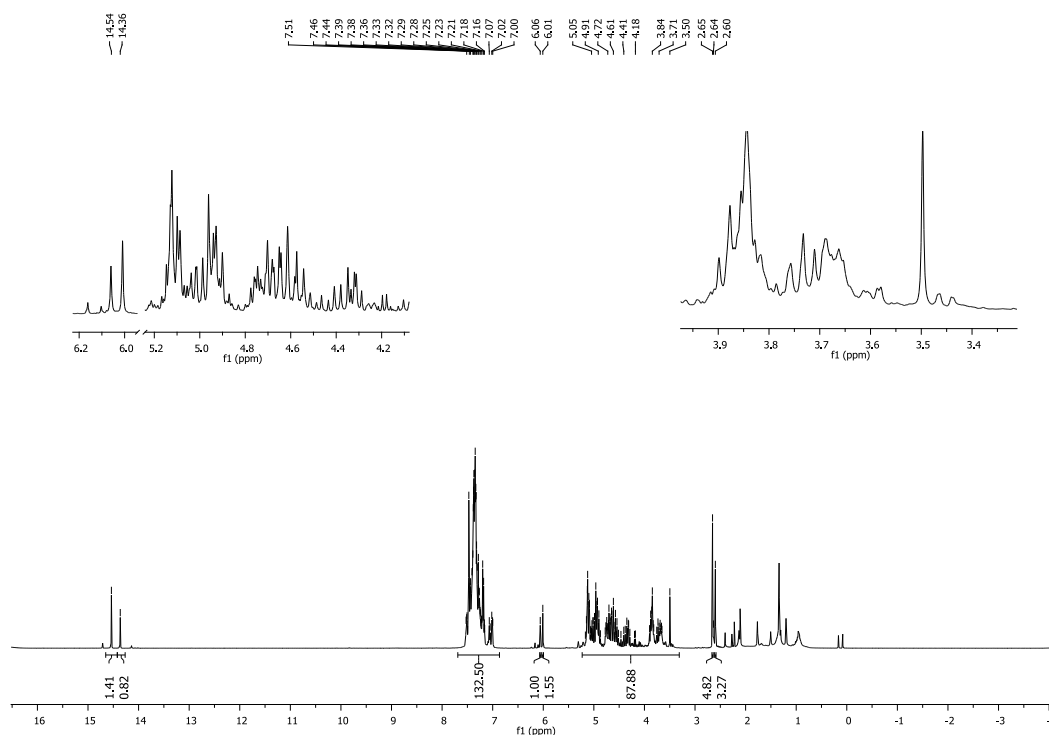




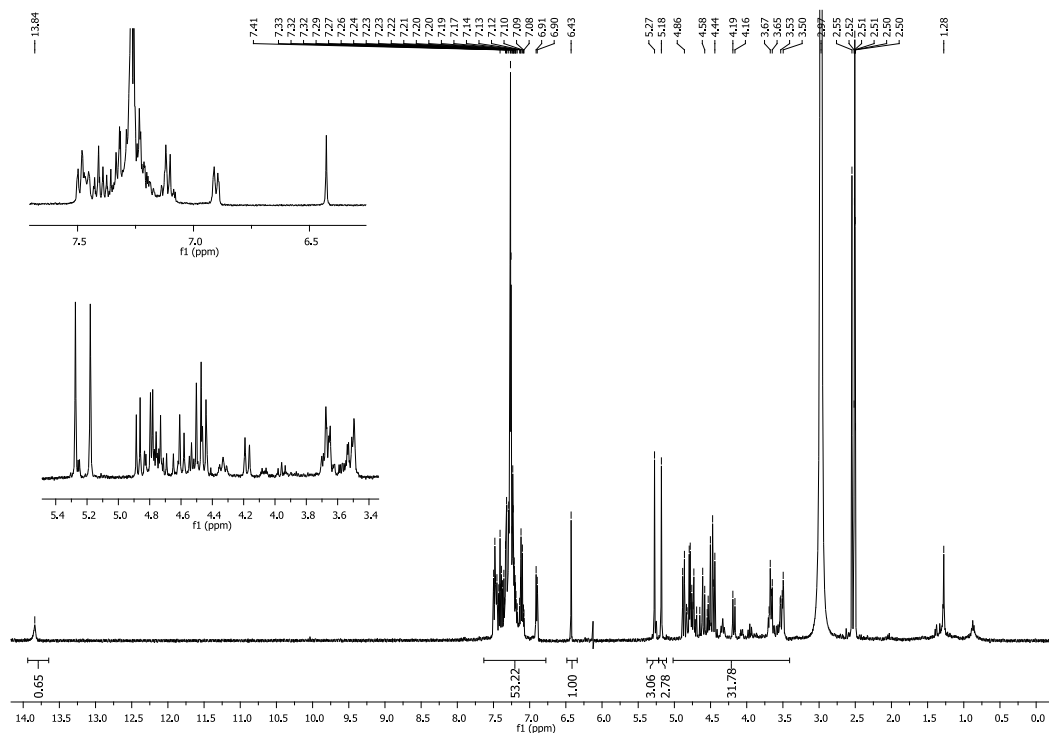
**Figura H.5.** Espectro de HMBC de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxiacetofenona (**73**)



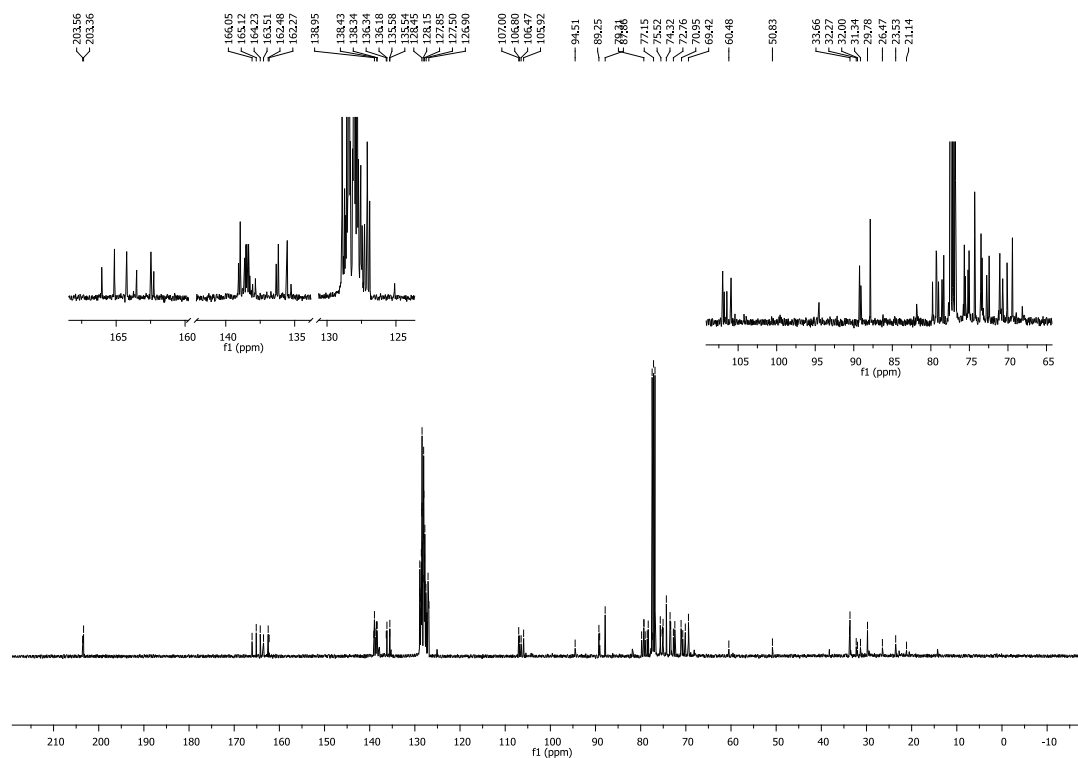
**Anexo I.** Espectros de RMN de 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-acetofenona (**74**) em  $\text{CDCl}_3$



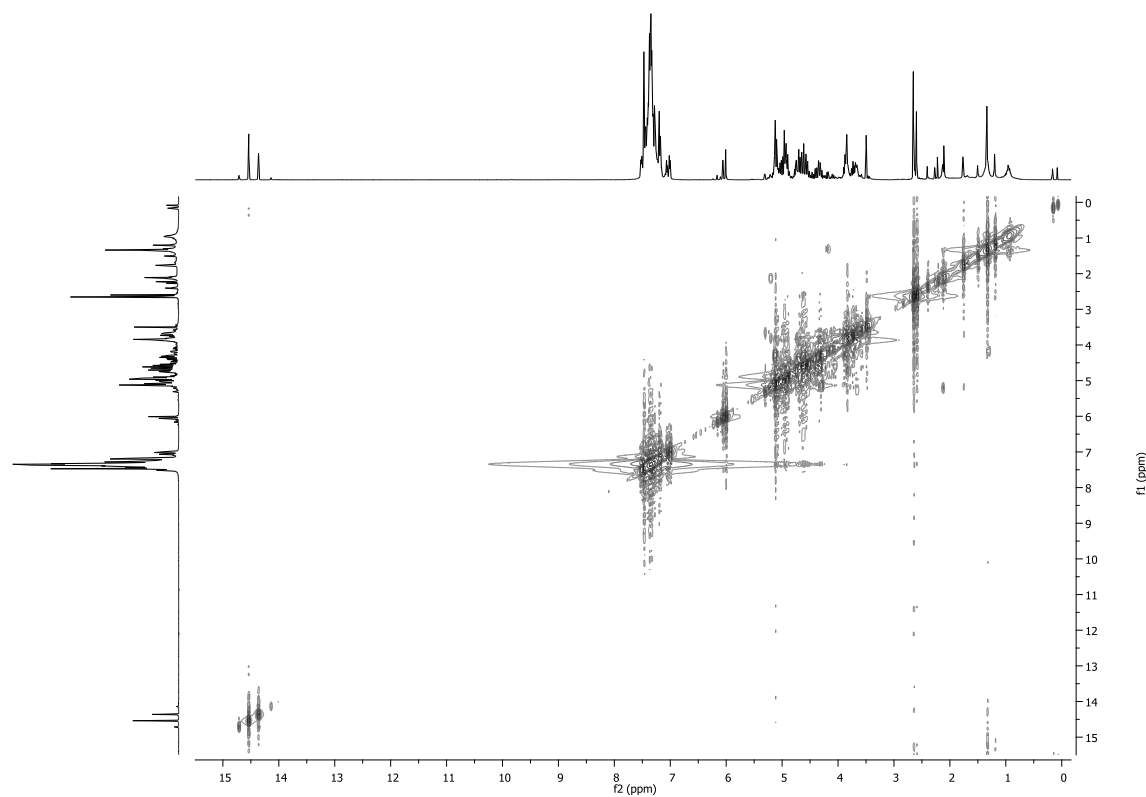
**Figura I.1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-acetofenona (**74**) em  $\text{CDCl}_3$  à t.a



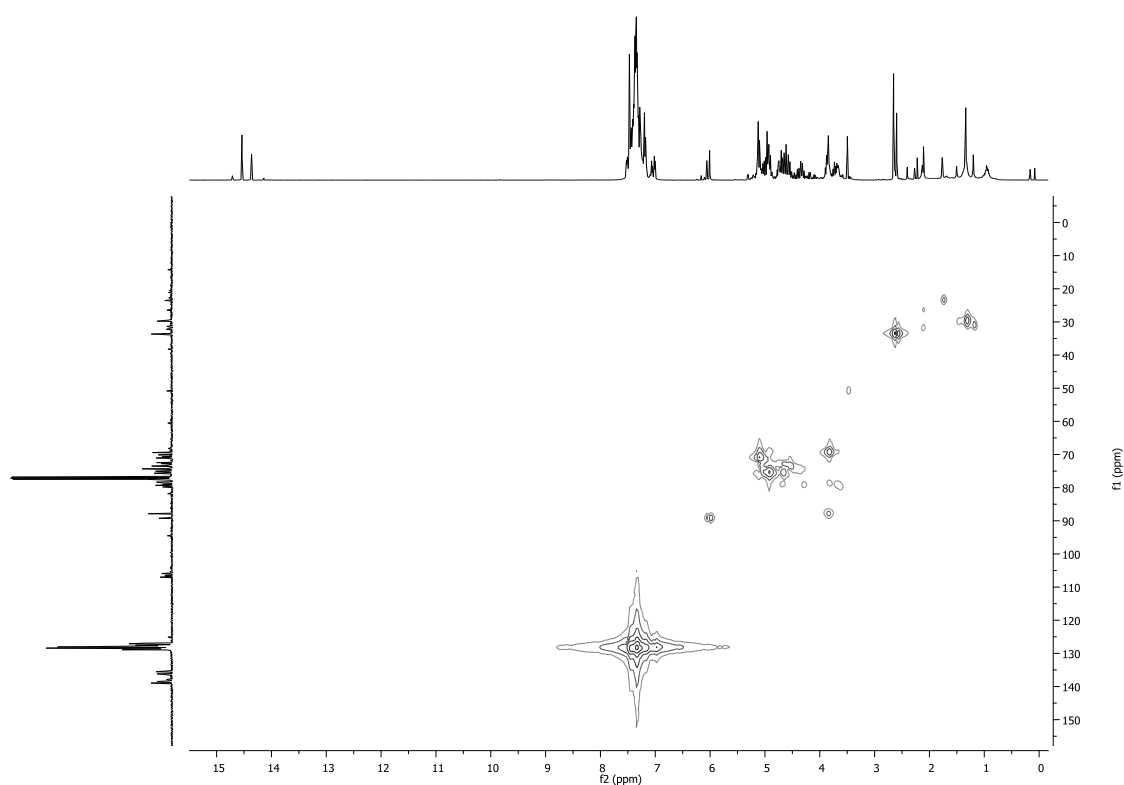
**Figura I.2.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-acetofenona (**74**) em  $\text{DMSO-d}_6$  a 110 °C



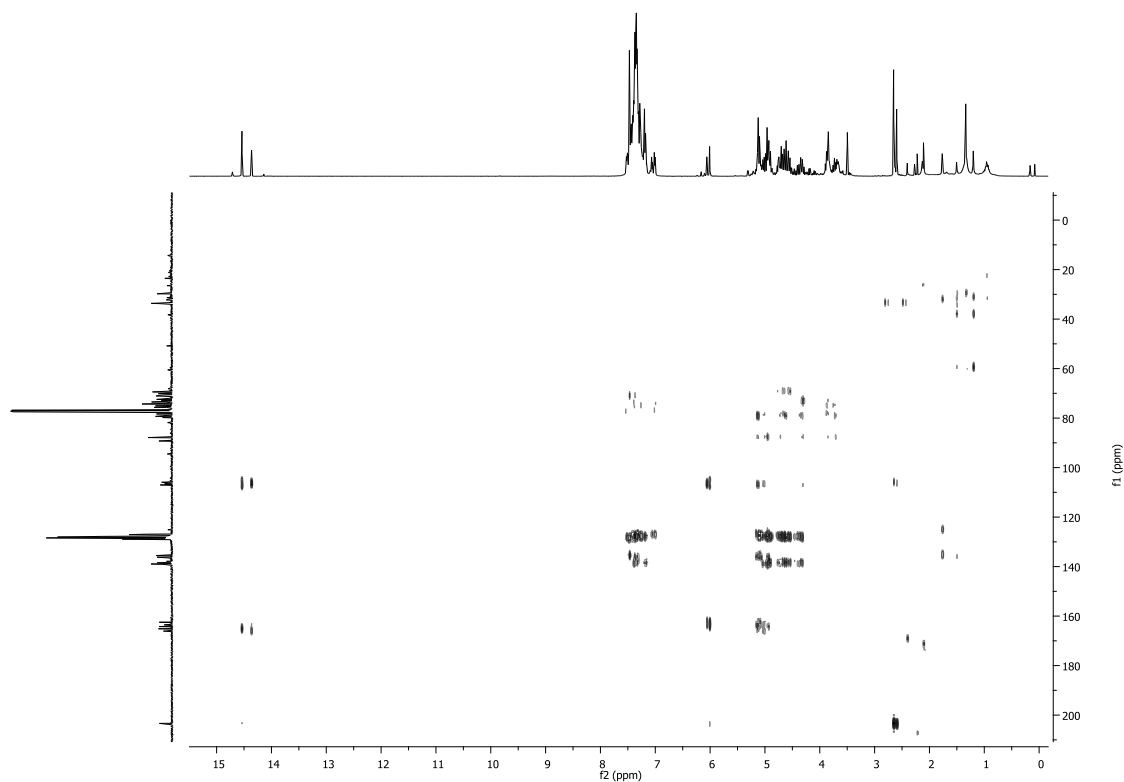
**Figura I.3.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-acetofenona (**74**) em  $\text{CDCl}_3$  à t.a



**Figura I.4.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-acetofenona (**74**) em  $\text{CDCl}_3$  à t.a



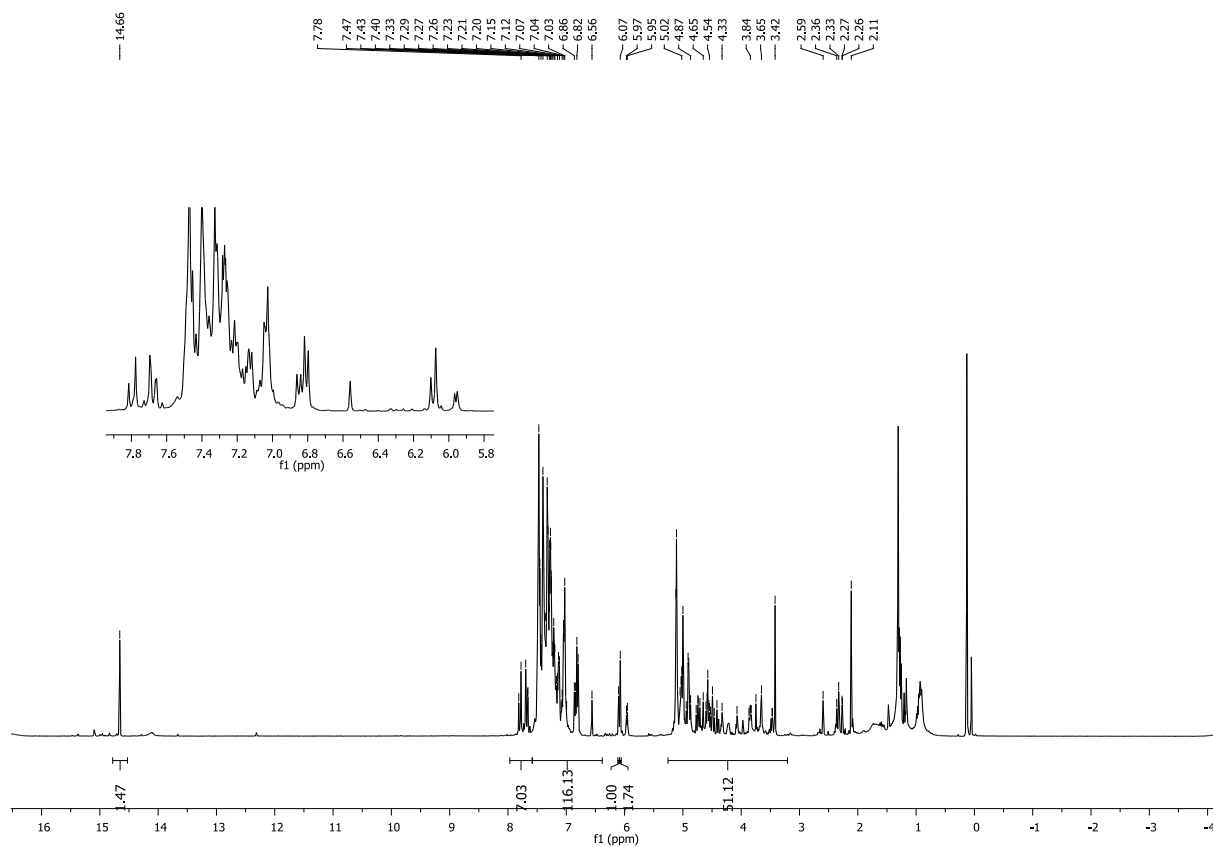
**Figura I.5.** Espectro de HMQC de 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-acetofenona (**74**) em  $\text{CDCl}_3$  à t.a



**Figura I.6.** Espectro de HMBC de 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-acetofenona (**74**) em  $\text{CDCl}_3$  à t.a



**Anexo J.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de 1-[3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (**76**) em  $\text{CDCl}_3$

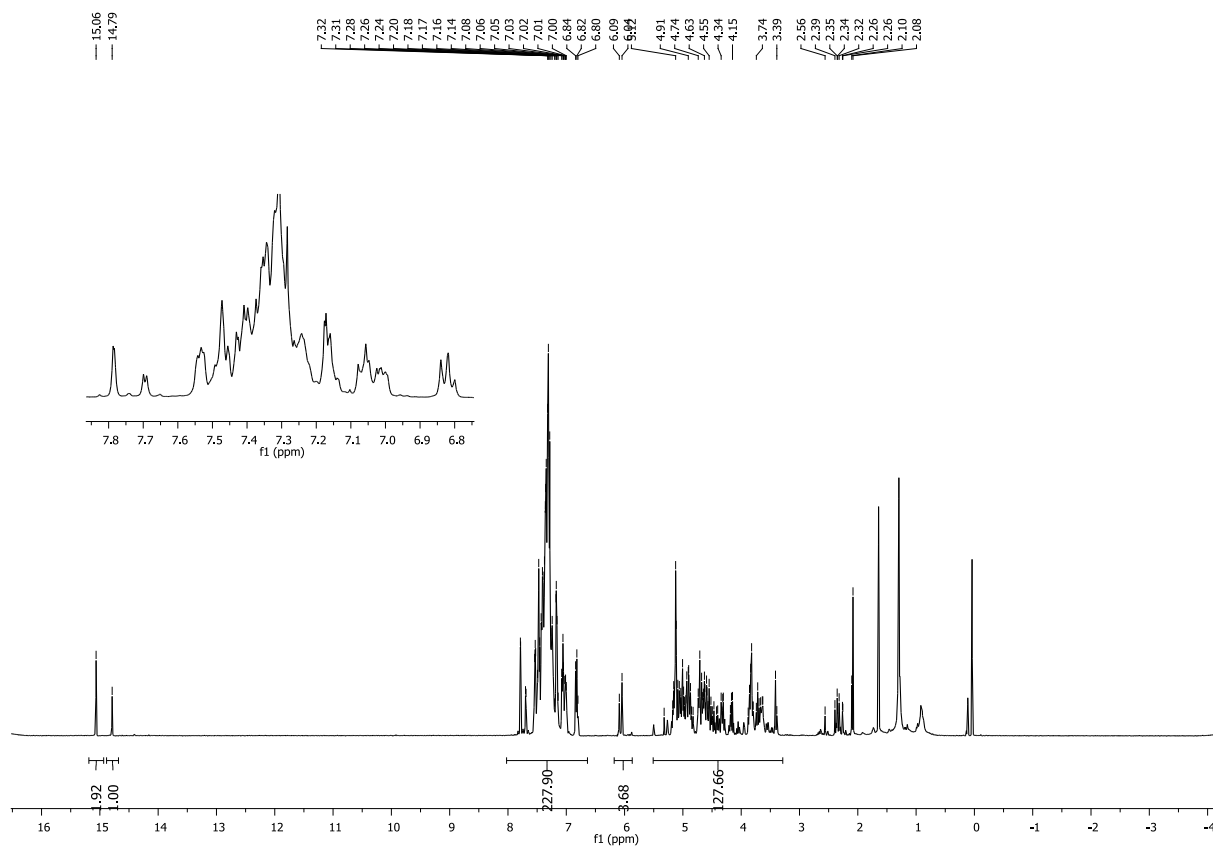


**Figura J.1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 1-[3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (**76**)





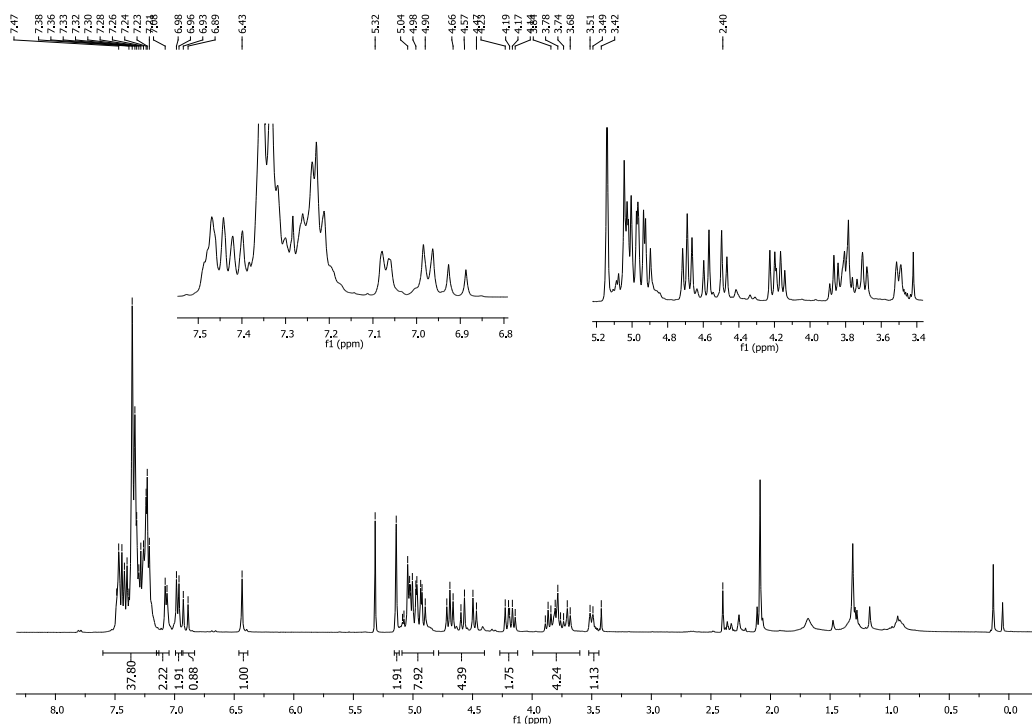
**Anexo K.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 1-[3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)-3-hidroxiopropan-1-ona (**85a**) em  $\text{CDCl}_3$



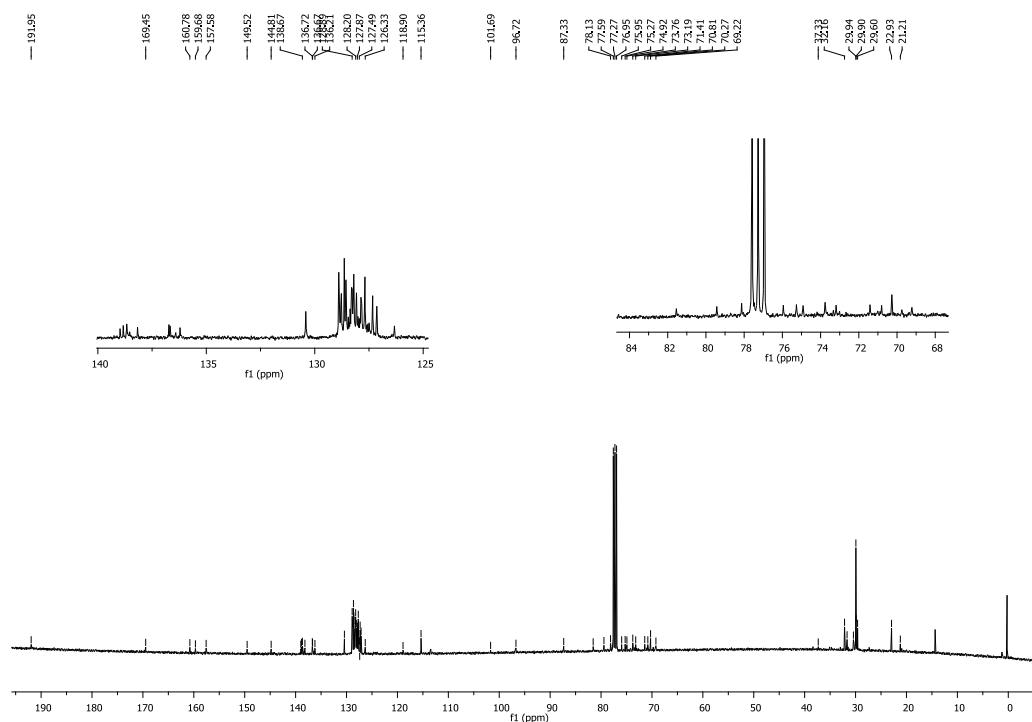
**Figura K.1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 1-[3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil]-3-(4-benziloxifenil)-3-hidroxiopropan-1-ona (**85a**)

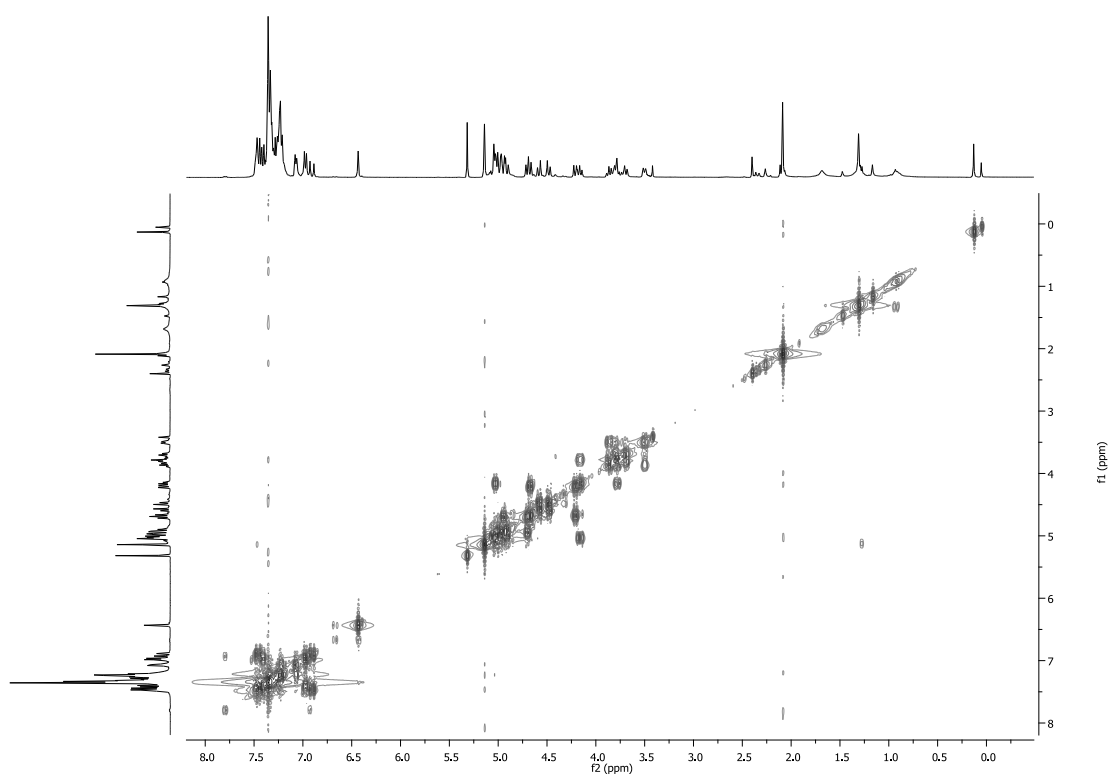


**Anexo L.** Espectros de RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (**86**) em  $\text{CDCl}_3$

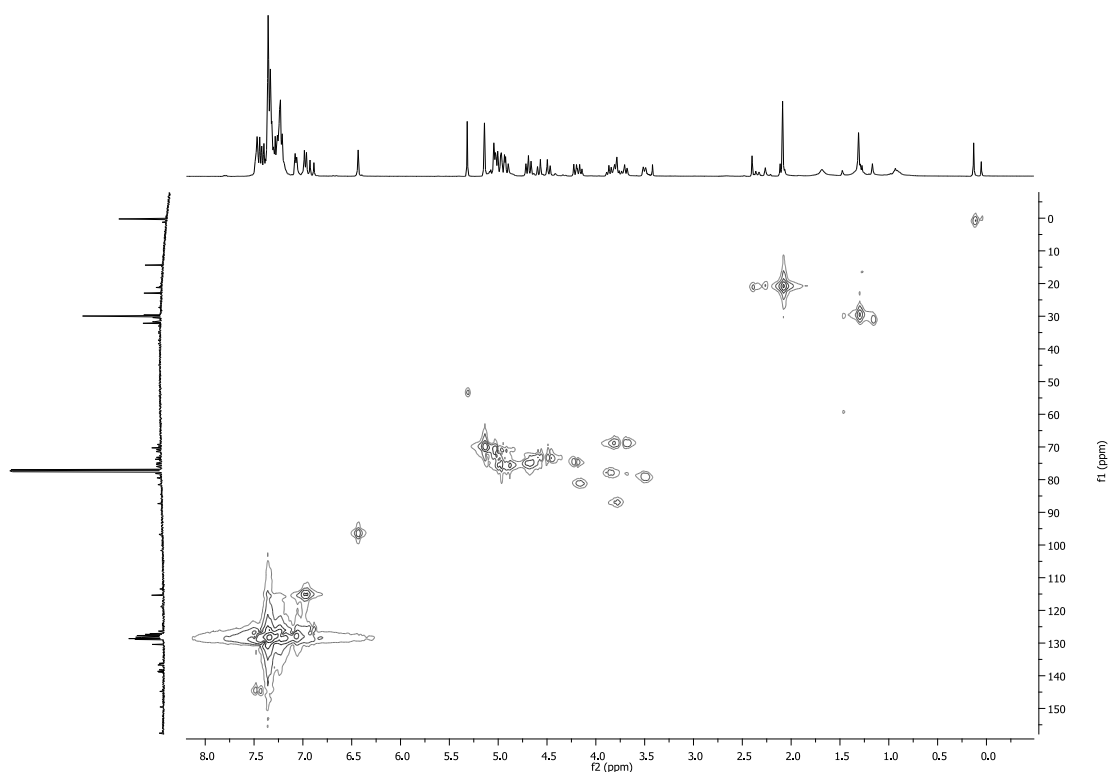


**Figura L.1.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (**86**)

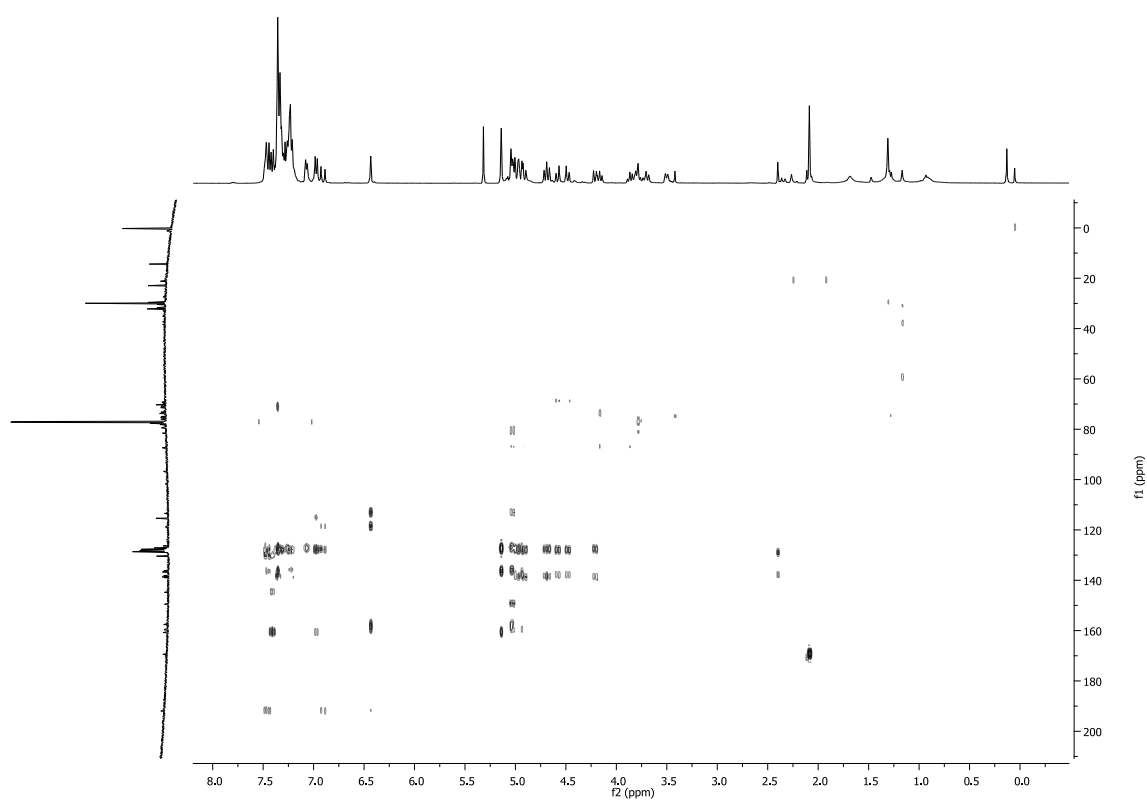




**Figura L.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -*D*-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (**86**)



**Figura L.4.** Espectro de HMQC de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -*D*-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (**86**)



**Figura L.5.** Espectro de HMBC de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -*D*-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxifenil]-3-(4-benziloxifenil)prop-2-en-1-ona (**86**)



Anexo M. Espectro de RMN de (hidroxitosiliado)benzeno (**89**) em MeOD

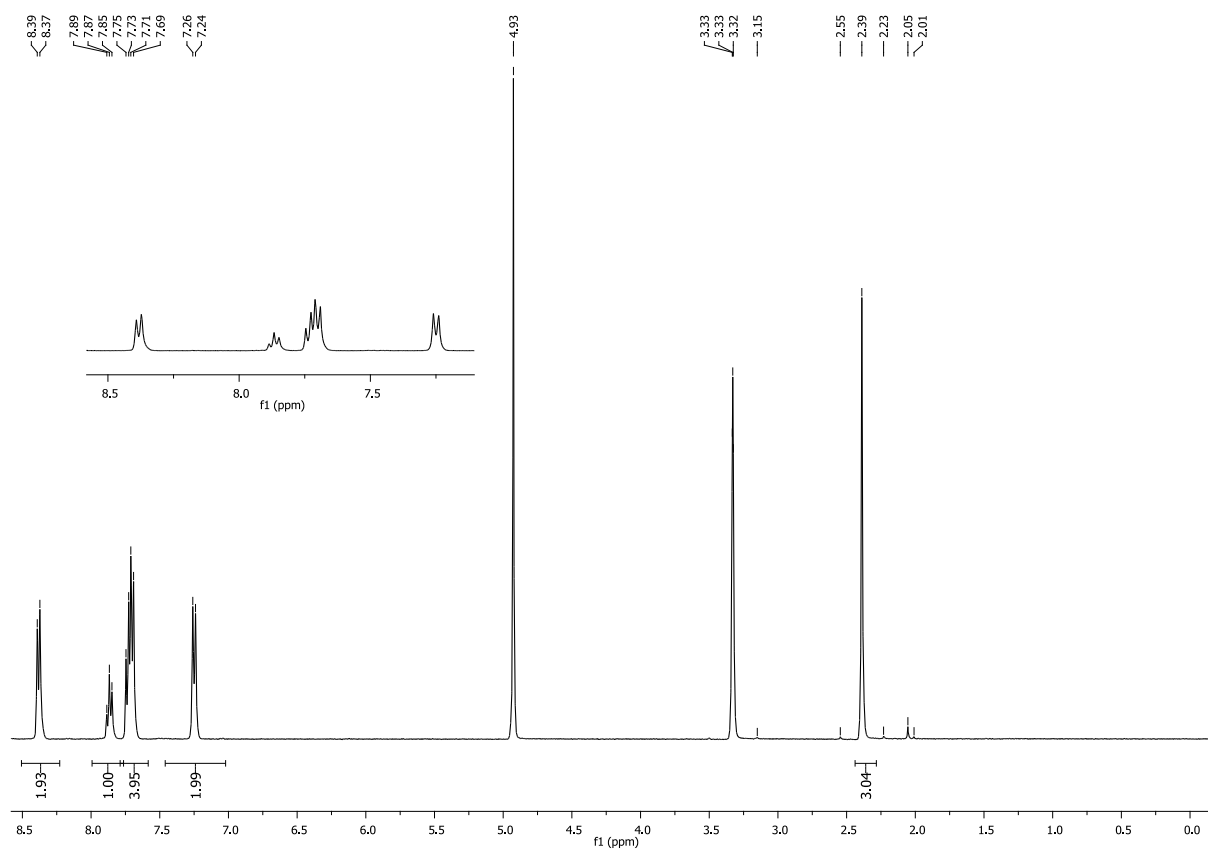
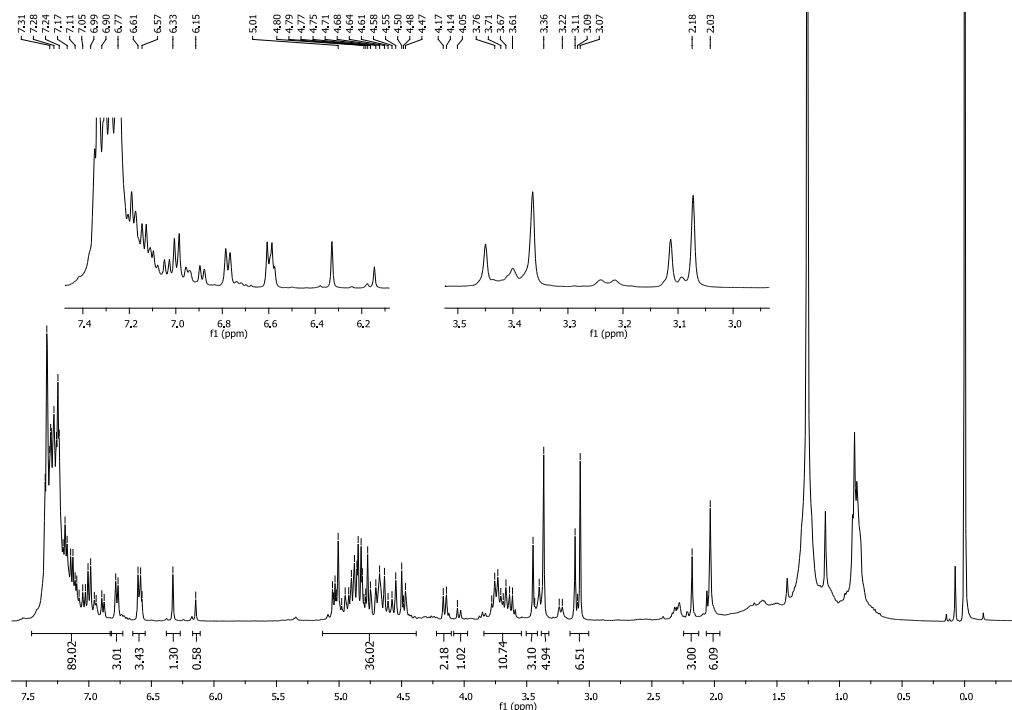


Figura M.1. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de (hidroxitosiliado)benzeno (**89**)

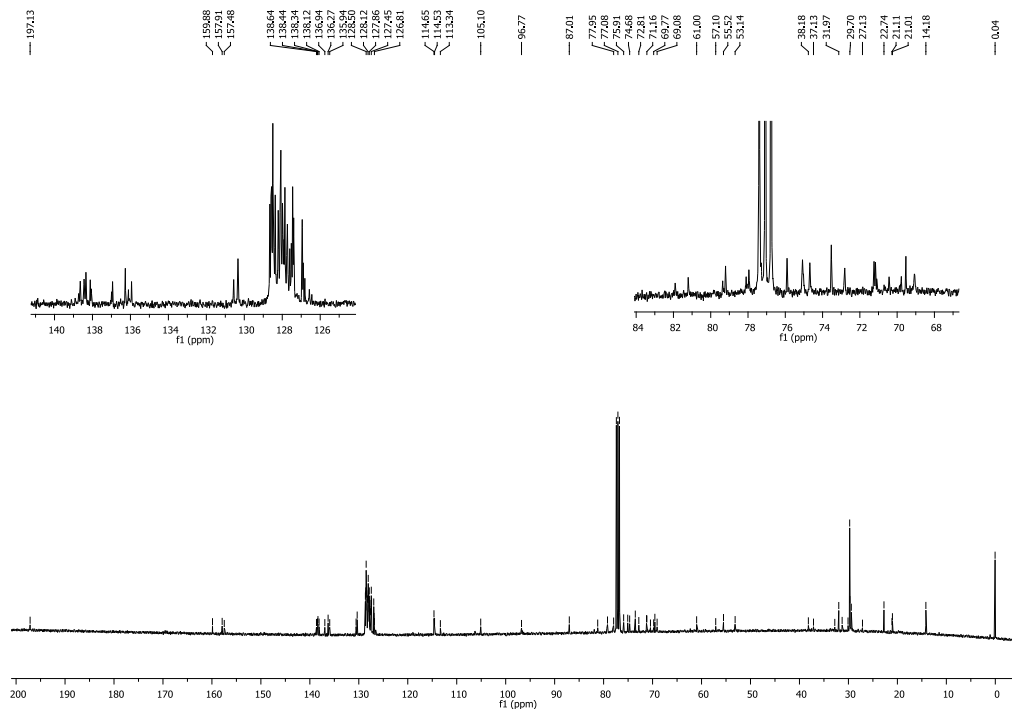




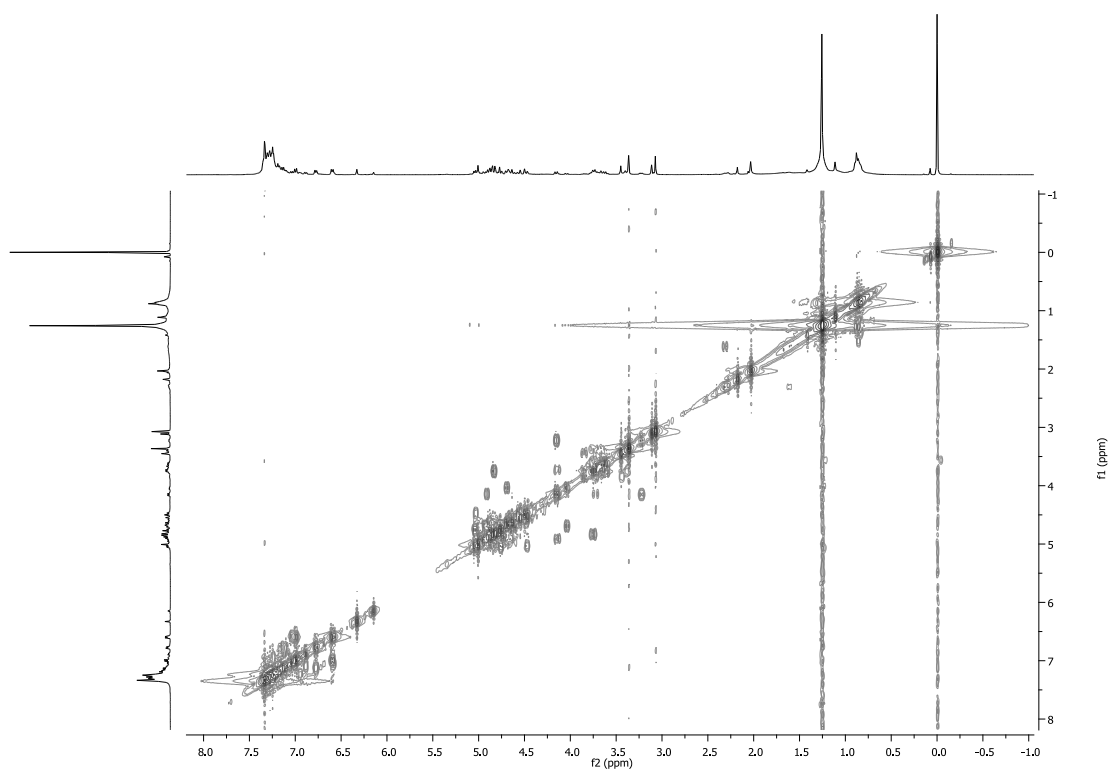
**Anexo N.** Espectros de RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona (**90**) em  $\text{CDCl}_3$



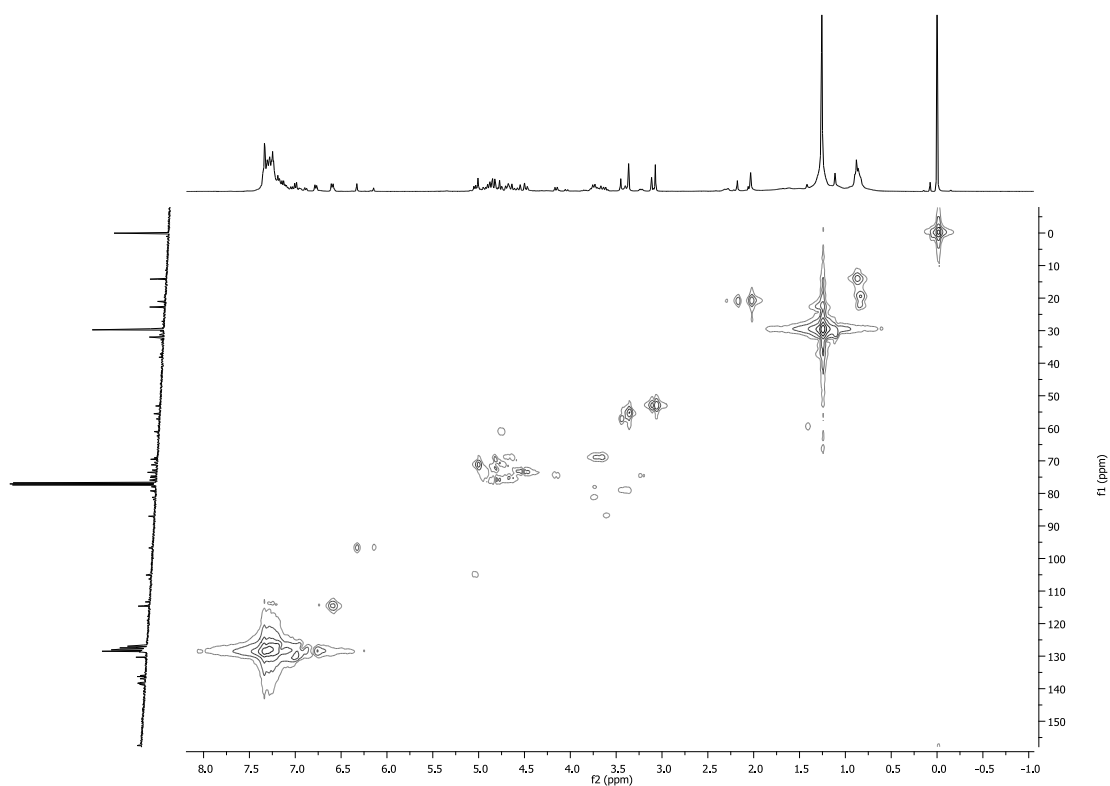
**Figura N.1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona (**90**)



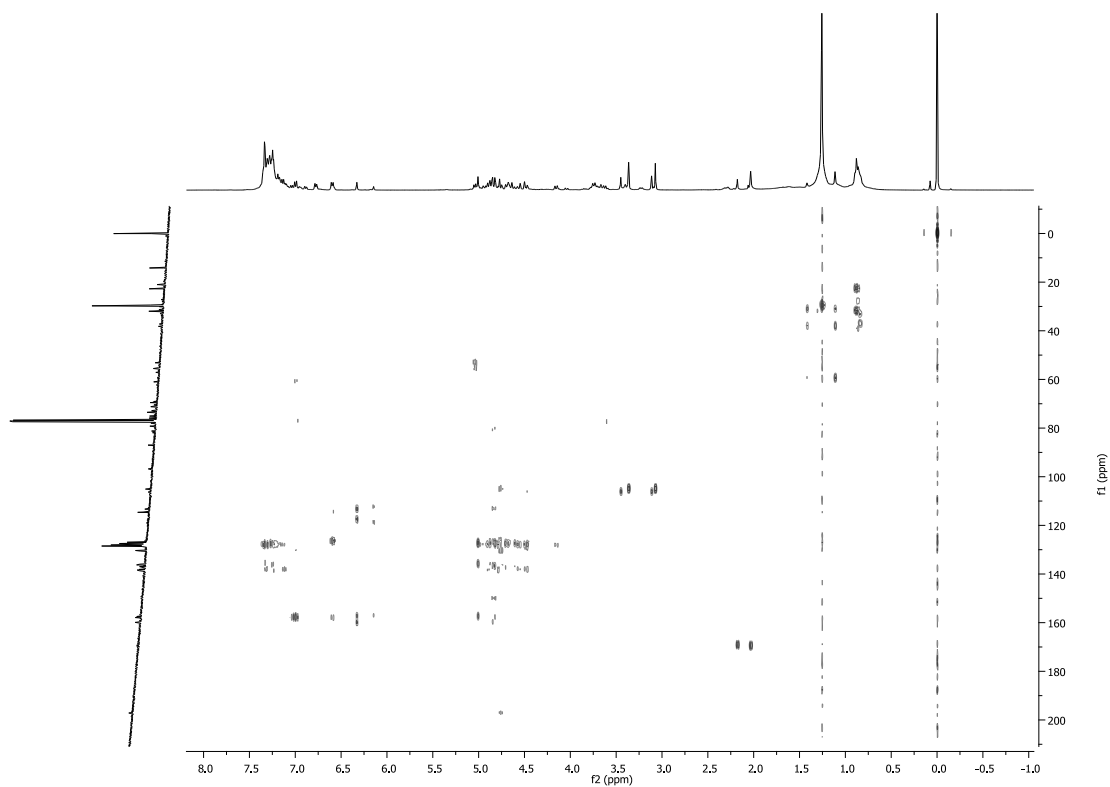
**Figura N.2.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona (**90**)



**Figura N.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona (**90**)



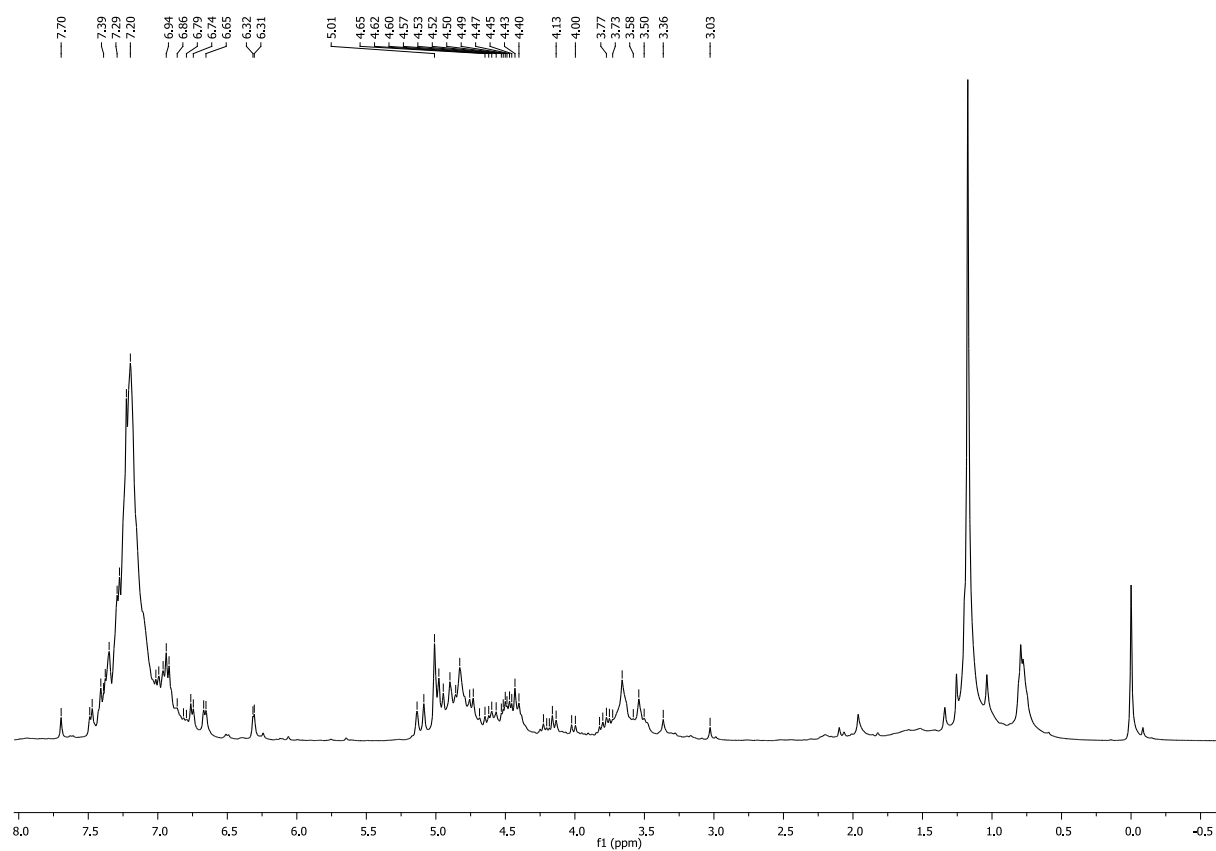
**Figura N.4.** Espectro de HMBC de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona (**90**)



**Figura M.5.** Espectro de HMBC de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-2-(4-benziloxifenil)-3,3-dimetoxipropan-1-ona (**90**)



**Anexo O.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 8-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona (**77**) em  $\text{CDCl}_3$



**Figura O.1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN 8-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-4',5,7-tribenziloxi-isoflavona (**77**)



Anexo P. Espectros de RMN de 8-β-C-glucosilgenisteína (**18**) em CDCl<sub>3</sub>

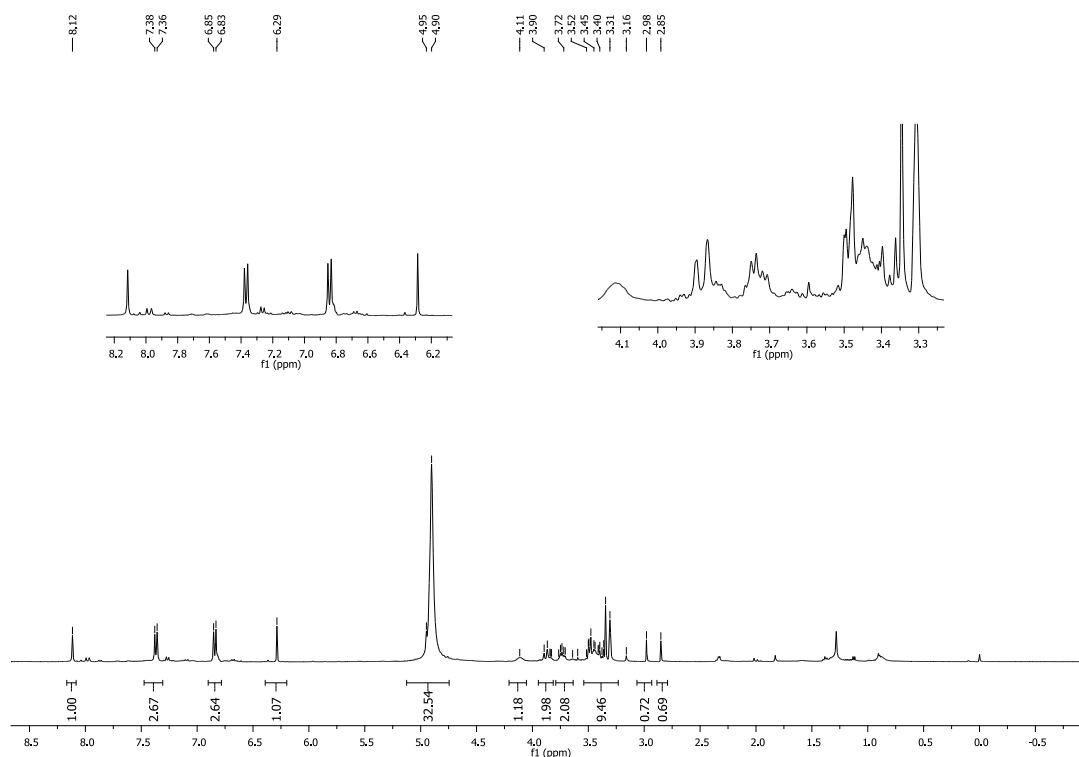


Figura P.1. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de 8-β-C-glucosilgenisteína (**18**)

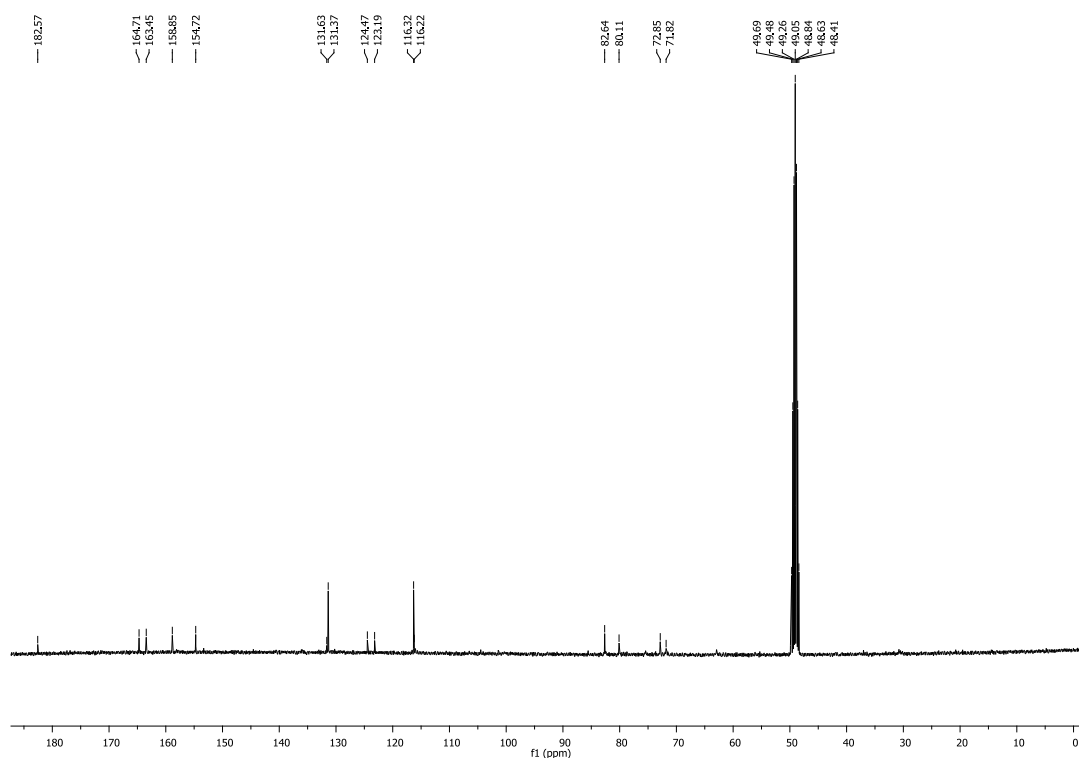
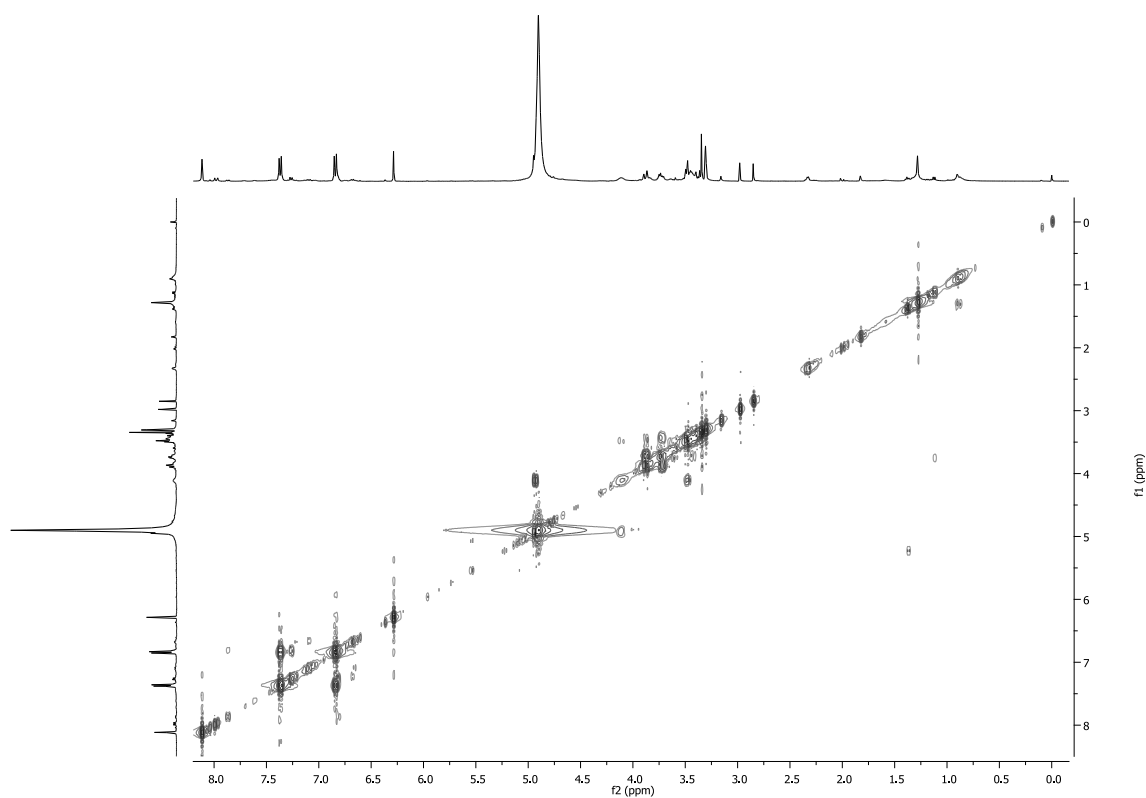
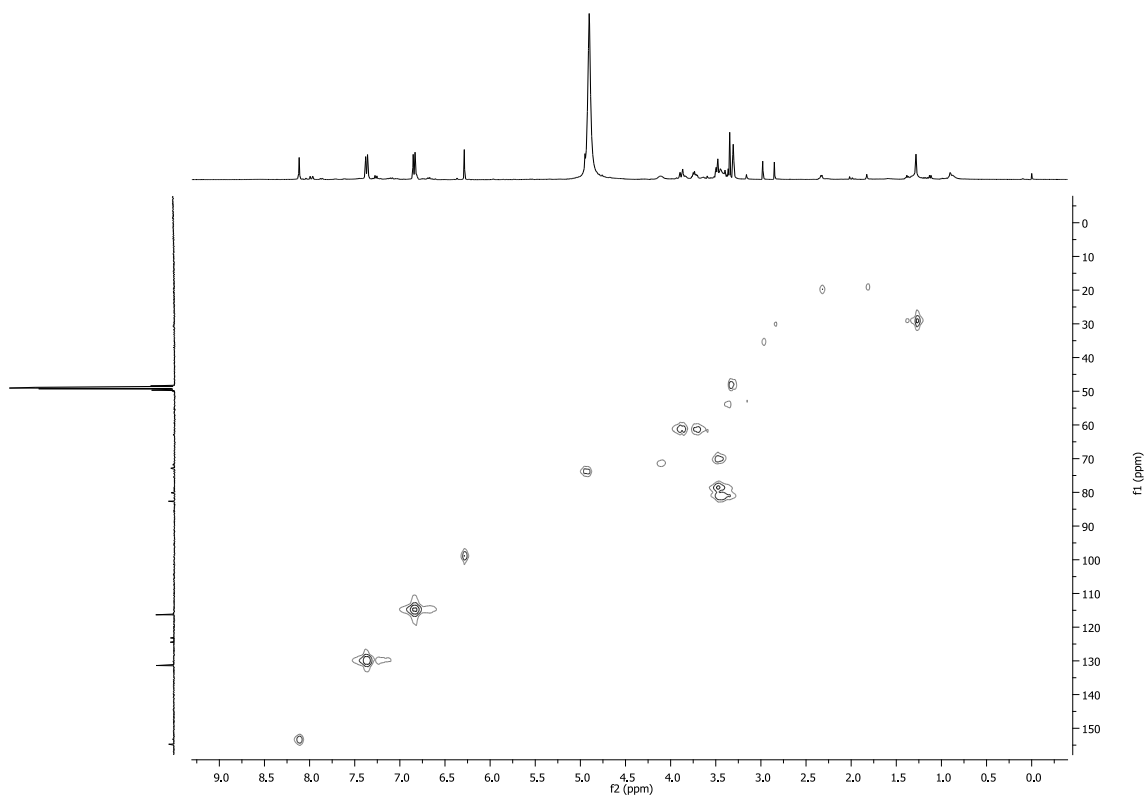


Figura P.2. Espectro de <sup>13</sup>C RMN de 8-β-C-glucosilgenisteína (**18**)

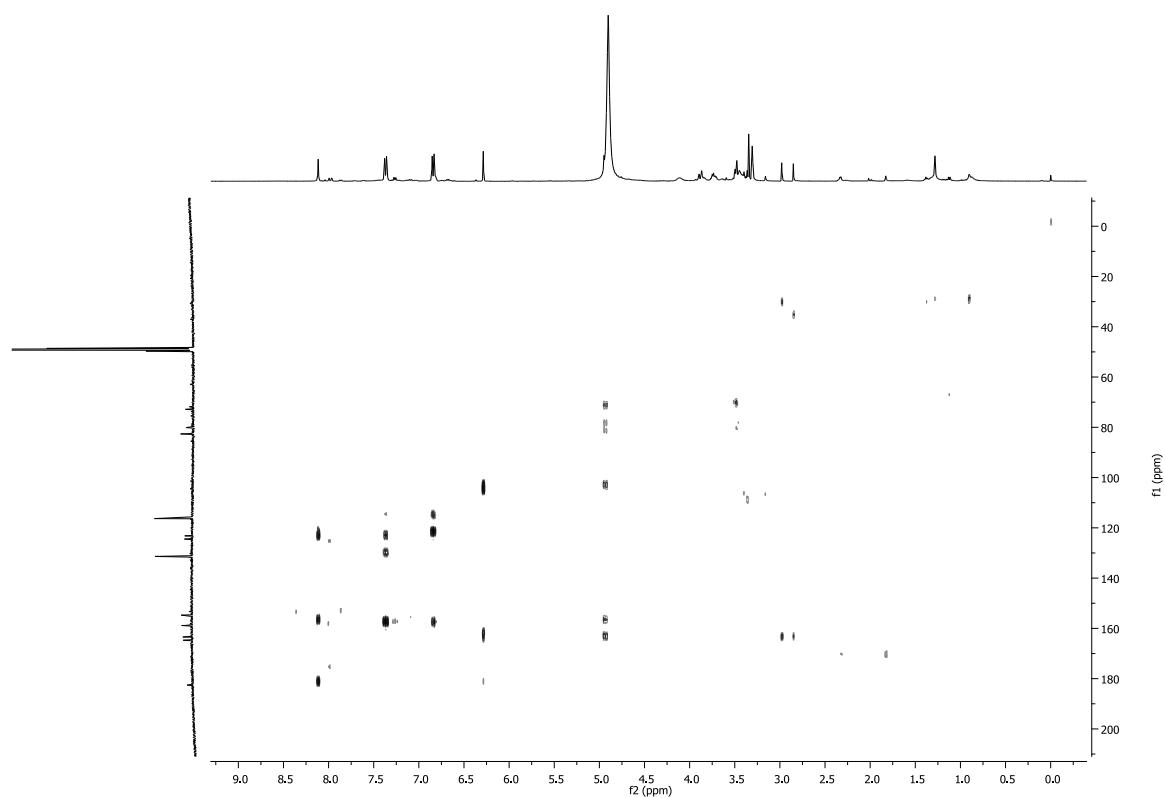


**Figura P.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de 8- $\beta$ -*C*-glucosilgenisteína (**18**)



**Figura P.4.** Espectro de HMBC de 8- $\beta$ -*C*-glucosilgenisteína (**18**)

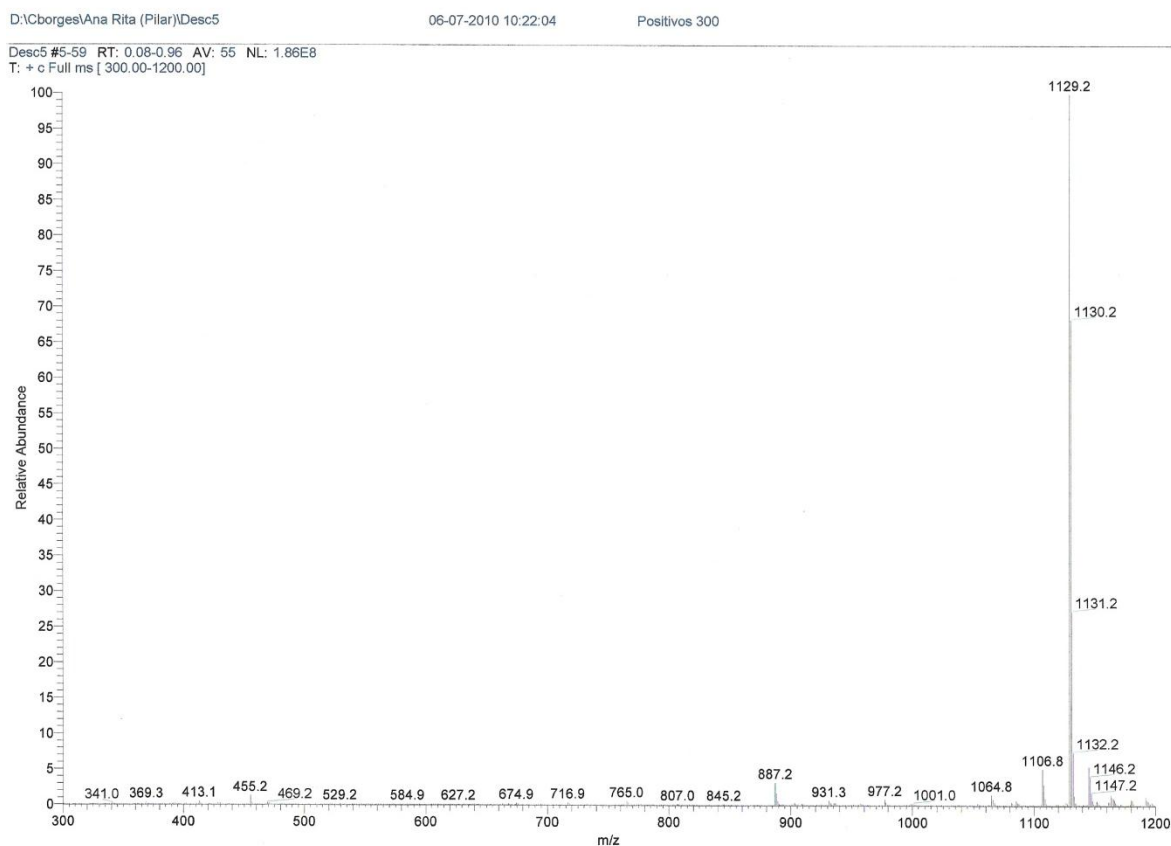




**Figura P.5.** Espectro de HMBC de 8- $\beta$ -*C*-glucosilgenisteína (**18**)



**Anexo Q.** Espectrometria de Massa de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-3-benziloxifenil-prop-2-en-1-ona (**86**)



**Figura Q.1.** Espectrometria de Massa de 1-[2-acetoxi-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4,6-dibenziloxi]fenil-3-benziloxifenil-prop-2-en-1-ona (**86**)